



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105452248 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201480041283. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 05. 19

C07D 473/08(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 473/06(2006. 01)

1309333. 1 2013. 05. 23 GB

A61K 31/52(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/522(2006. 01)

2016. 01. 20

A61K 31/5377(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 3/00(2006. 01)

PCT/SG2014/000217 2014. 05. 19

A61P 9/00(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 13/12(2006. 01)

W02014/189466 EN 2014. 11. 27

A61P 17/06(2006. 01)

(71) 申请人 新加坡科技研究局

A61P 19/00(2006. 01)

地址 新加坡新加坡

A61P 19/02(2006. 01)

(72) 发明人 何淑仪 S·E·布兰卡德

A61P 35/00(2006. 01)

A·J·杜拉斯瓦米 J·阿拉姆

A61P 35/02(2006. 01)

V·A·阿德苏尔

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

代理人 武晨燕 迟珊

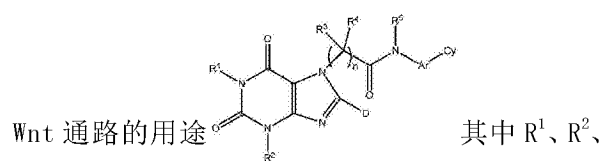
权利要求书12页 说明书81页 附图3页

(54) 发明名称

作为 WNT 通路调节剂的嘌呤二酮

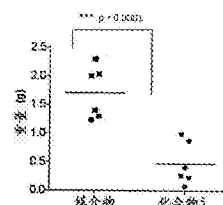
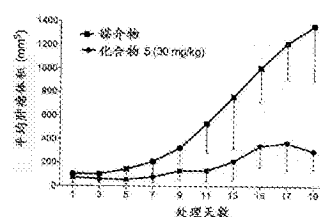
(57) 摘要

本发明涉及结构通式 (I) 的化合物用于调节

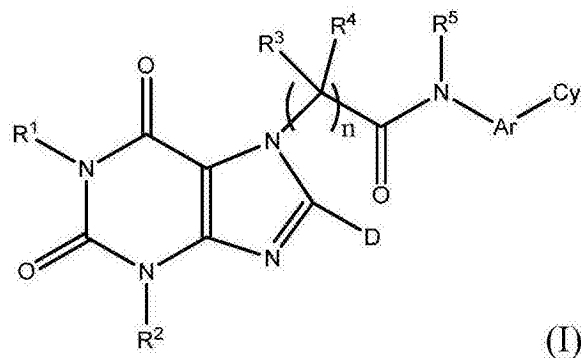


(I)

R³、R⁴以及 R⁵各自独立地是 H 或烷基 ;D 选自由以下各项组成的组 :H、卤素、烷基、环烷基、芳基以及二烷基氨基,每一个 (除 H 和卤素以外) 均任选地被取代 ;Ar 是芳基或杂芳基,它任选地被取代 ;Cy 是芳基、杂芳基或含有至少一个杂原子的饱和环,每一个均任选地被取代 ;并且 n 是 1 至 3 的整数。



1. 一种用于调节Wnt通路的化合物,所述化合物具有结构(I)



其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 各自独立地是H或烷基;

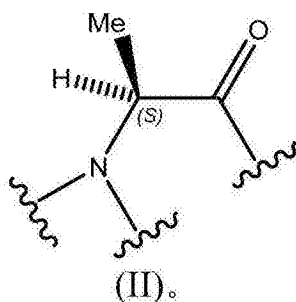
D选自由以下各项组成的组:H、卤素、烷基、环烷基、芳基以及二烷基氨基,每一个(除H和卤素以外)均任选地被取代;

Ar是芳基或杂芳基,它任选地被取代;以及

Cy是芳基、杂芳基或含有至少一个杂原子的饱和环,每一个均任选地被取代;以及

n是1至3的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中如果 $n=1$ 并且 R^3 和 R^4 中的一个为甲基并且另一个为H,那么所述化合物的立体化学如部分结构(II)中所示:



3. 如权利要求1或2所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是相同的。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是乙基。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中如果Ar是6元环,那么它被1,4-二取代并且如果它是5元环,那么它被1,3-二取代。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中Ar是二取代的苯环、二取代的噻吩环或二取代的具有1个至4个氮原子的氮杂环。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中Cy是具有0个至2个氮原子、0个或1个硫原子以及0个或1个氧原子的5元或6元芳环。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中Cy是在两个氮原子上被取代的哌嗪。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中n是1。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中n是2或3。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中D是H。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, R^3 、 R^4 、 R^5 以

及D均是H并且n是1。

14. 如权利要求13所述的化合物,其中Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基。

15. 如权利要求1至11或14中任一项所述的化合物,其中D是甲基、环丙基、三氟甲基、苯基、二甲氨基、吗啉-N-基、噻吩-3-基或溴。

16. 如权利要求1至11、14或15中任一项所述的化合物,其中D不是H并且Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基。

17. 如权利要求11所述的化合物,其中Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基或噻唑-2-基。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中R³和R⁴这两者均是H或这两者均是甲基。

19. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中R³和R⁴中的一个H并且另一个是甲基或乙基。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的化合物,其中R³和R⁴这两者不都是H,并且Ar是1,4-亚苯基或Cy是苯基或Ar和Cy中的至少一个是噻唑-2-基。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中R⁵是H。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的化合物,其中Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基或噻唑-2-基。

23. 如权利要求22所述的化合物,其中Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基。

24. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹和R²这两者均是Me,D是H,n是1并且R³和R⁴这两者均是H。

25. 如权利要求24所述的化合物,其中如果Ar是1,4-亚苯基,那么Cy不是噻吩-3-基。

26. 如权利要求24所述的化合物,其中R¹和R²这两者不都是甲基,或D不是H,或n不是1,或R³和R⁴这两者不都是H并且Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基或噻唑-2-基。

27. 如权利要求26所述的化合物,其中Cy是噻吩-3-基。

28. 如权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中Ar和Cy这两者不都是任选取代的苯环。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的化合物,其中如果Ar是1,4-亚苯基或2,5-吡啶基,那么Cy具有不多于1个环氮原子。

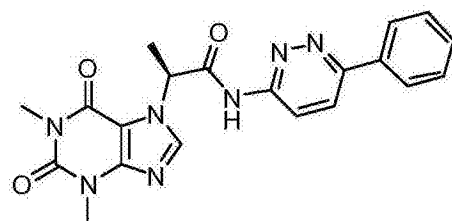
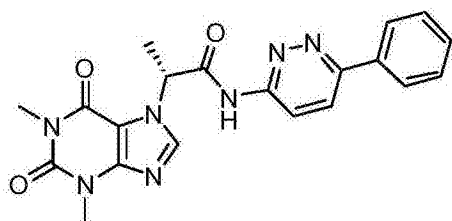
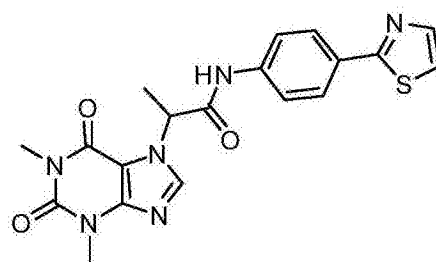
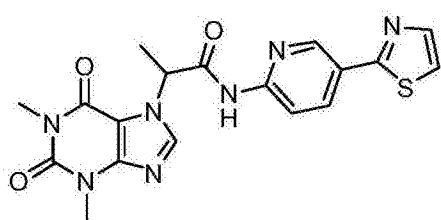
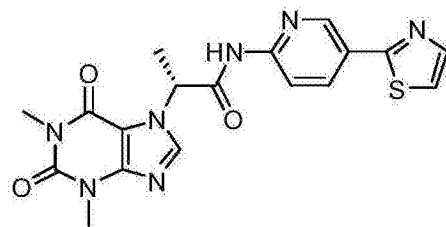
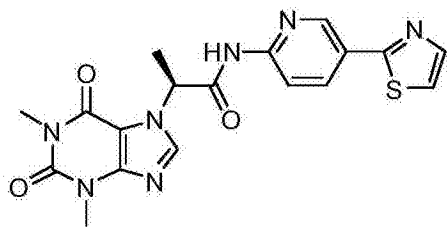
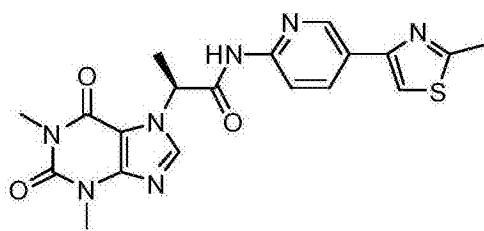
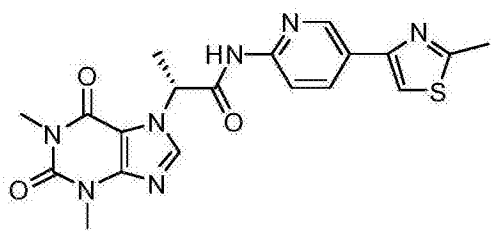
30. 如权利要求1至29中任一项所述的化合物,其中如果Ar是5元环,那么它不是噻唑二基。

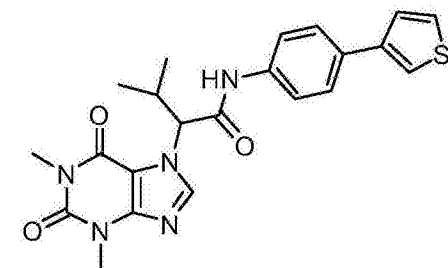
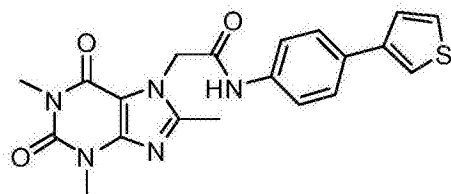
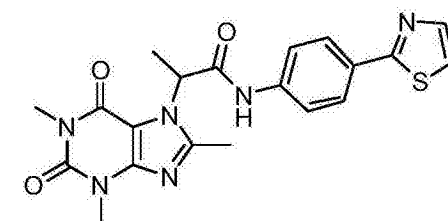
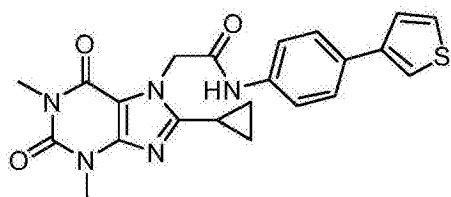
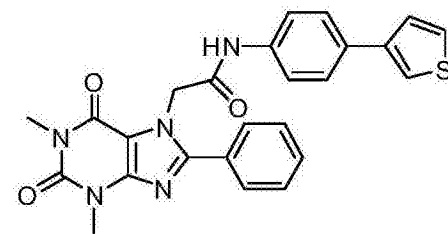
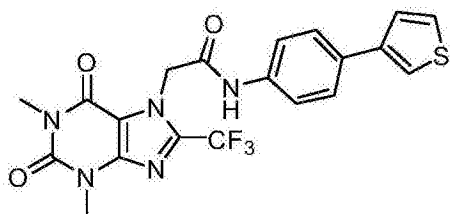
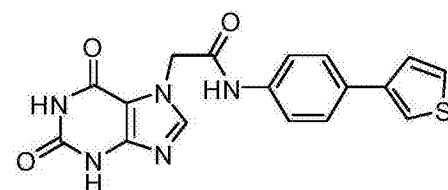
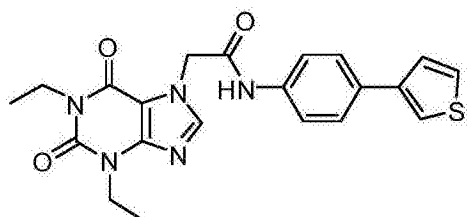
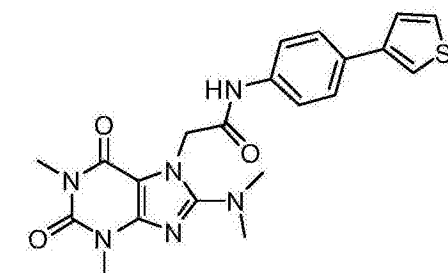
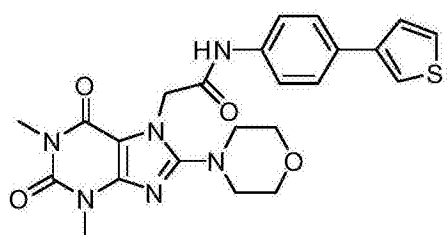
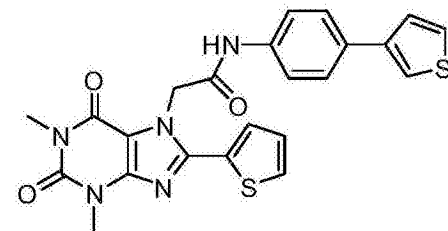
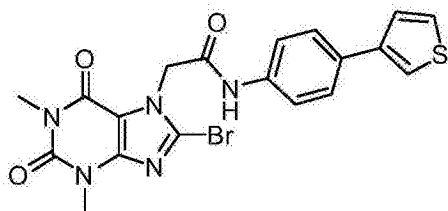
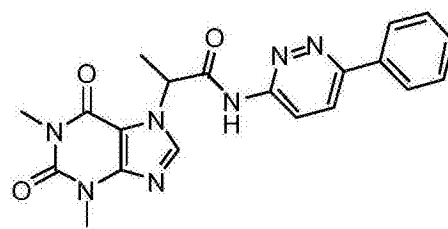
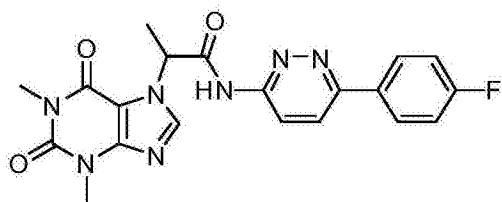
31. 如权利要求30所述的化合物,其中如果Ar是5元环,那么它是噻吩二基,任选地是噻吩-2,4-二基。

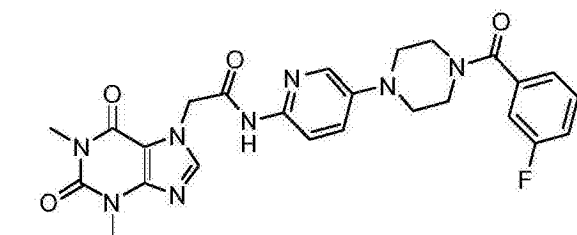
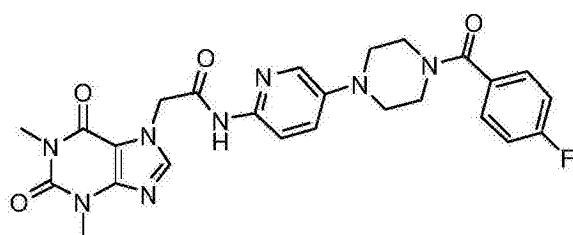
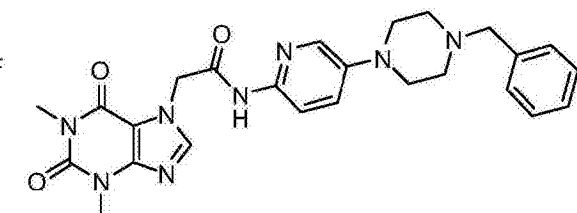
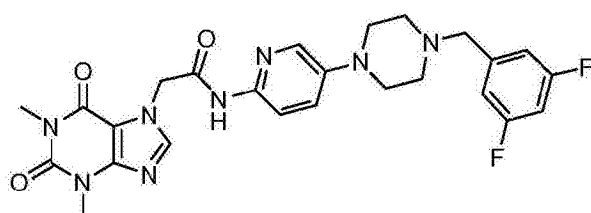
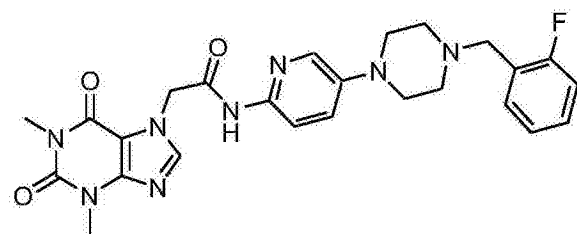
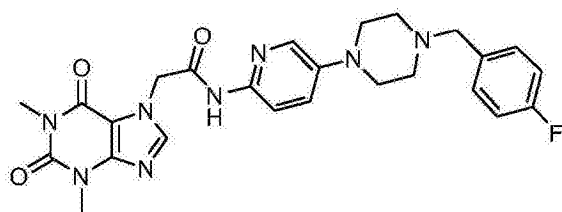
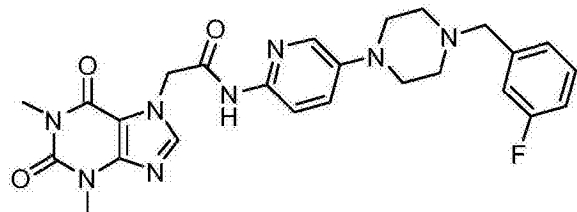
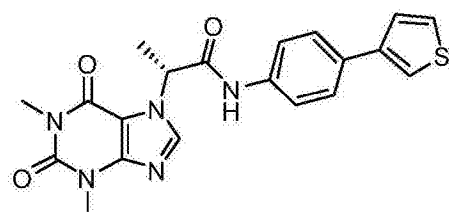
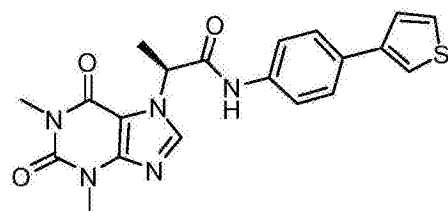
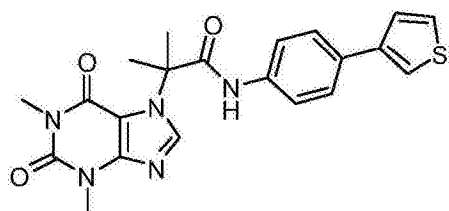
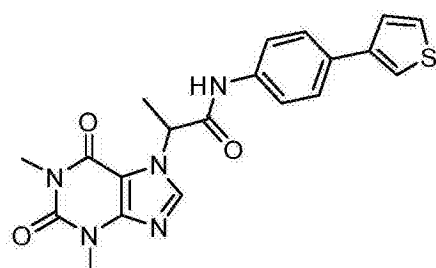
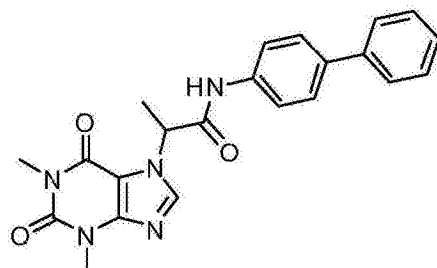
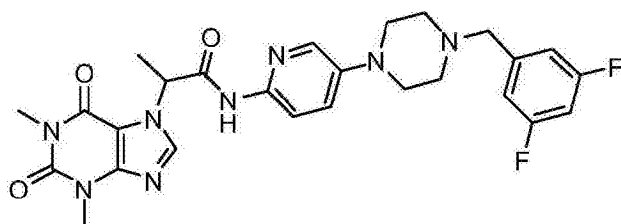
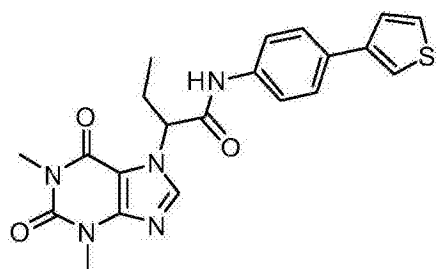
32. 如权利要求1至31中任一项所述的化合物,所述化合物具有小于10微摩尔/升、任选地小于5微摩尔/升的针对STF3A的IC₅₀。

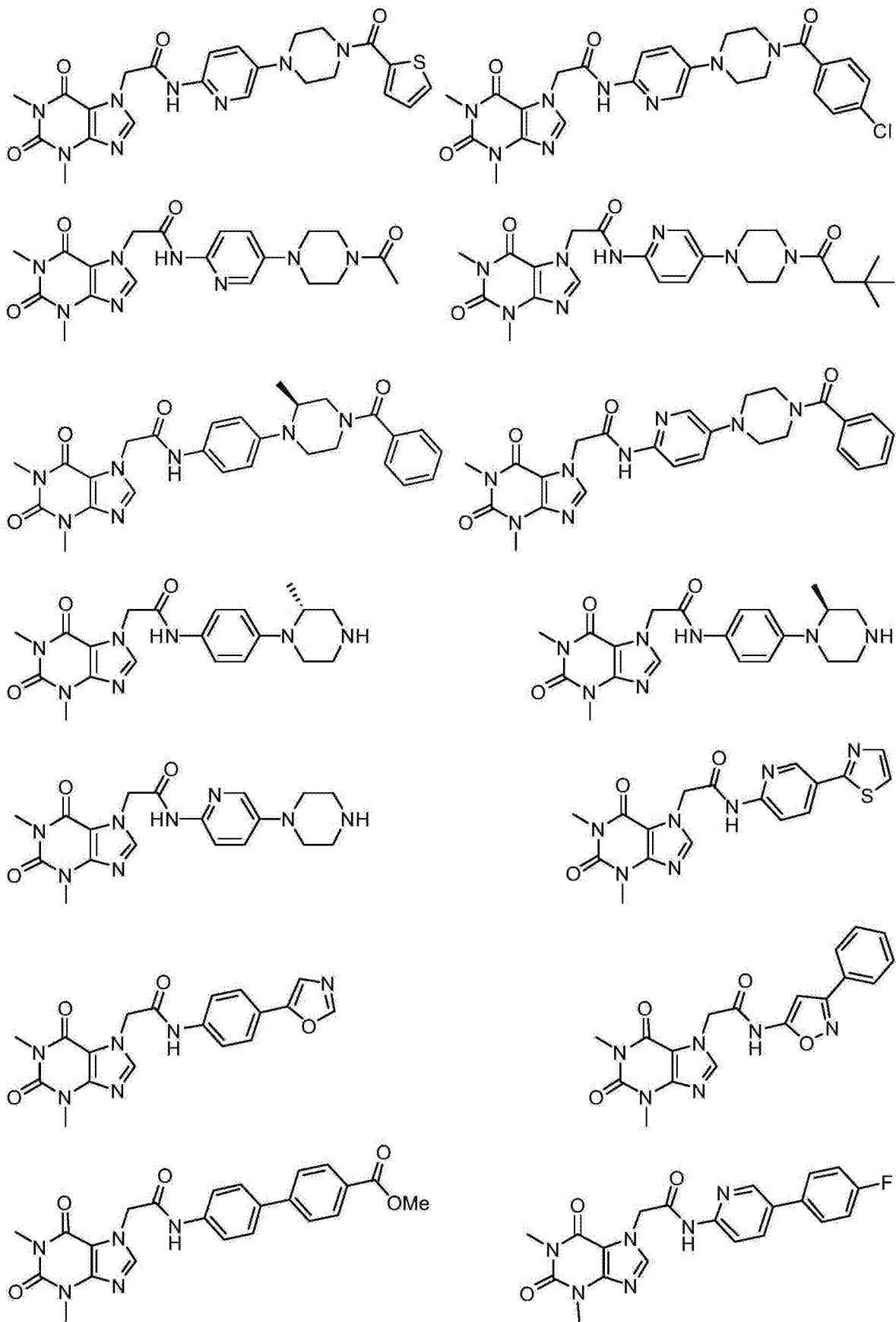
33. 如权利要求1至32中任一项所述的化合物,所述化合物在10微摩尔/升、任选地5微摩尔/升的IC₅₀不抑制TRPA1。

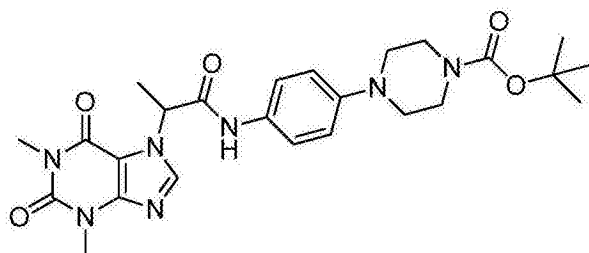
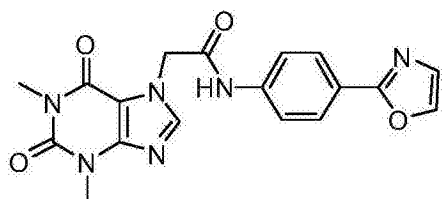
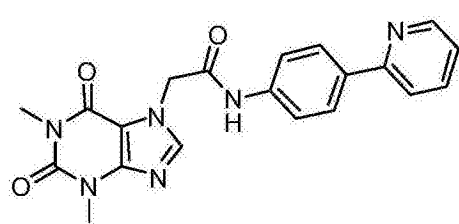
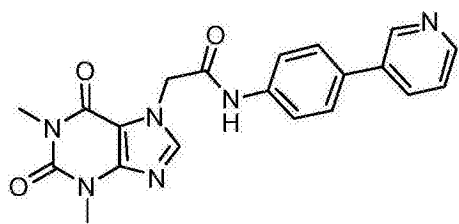
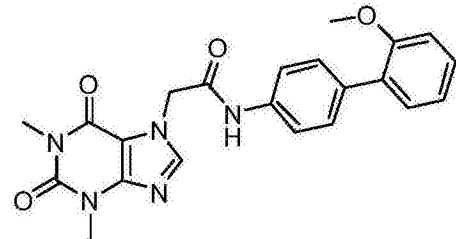
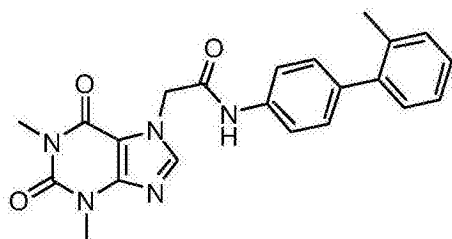
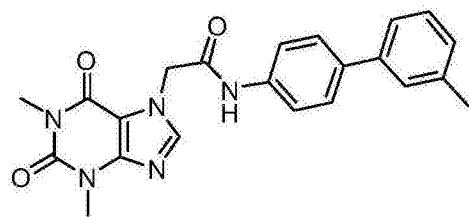
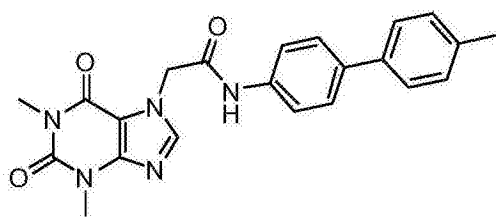
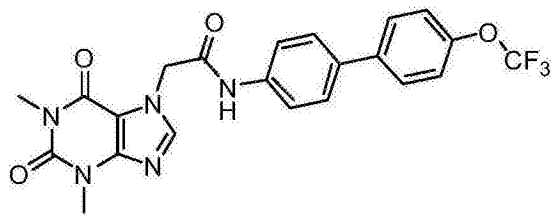
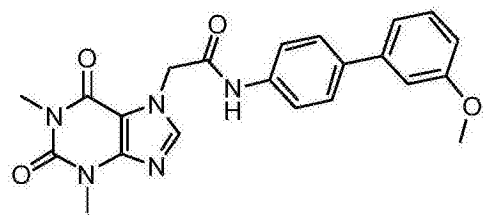
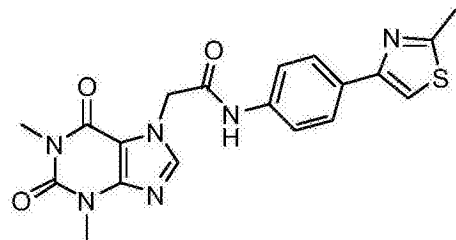
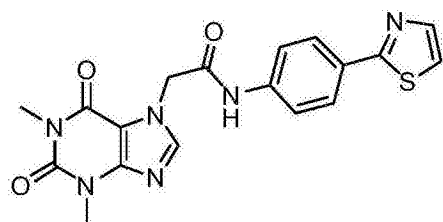
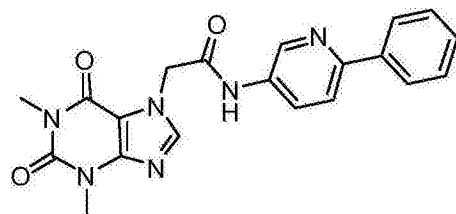
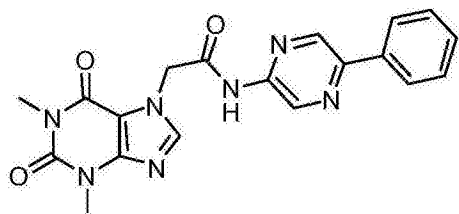
34. 如权利要求1至33中任一项所述的化合物,所述化合物是下列各项中的一种:

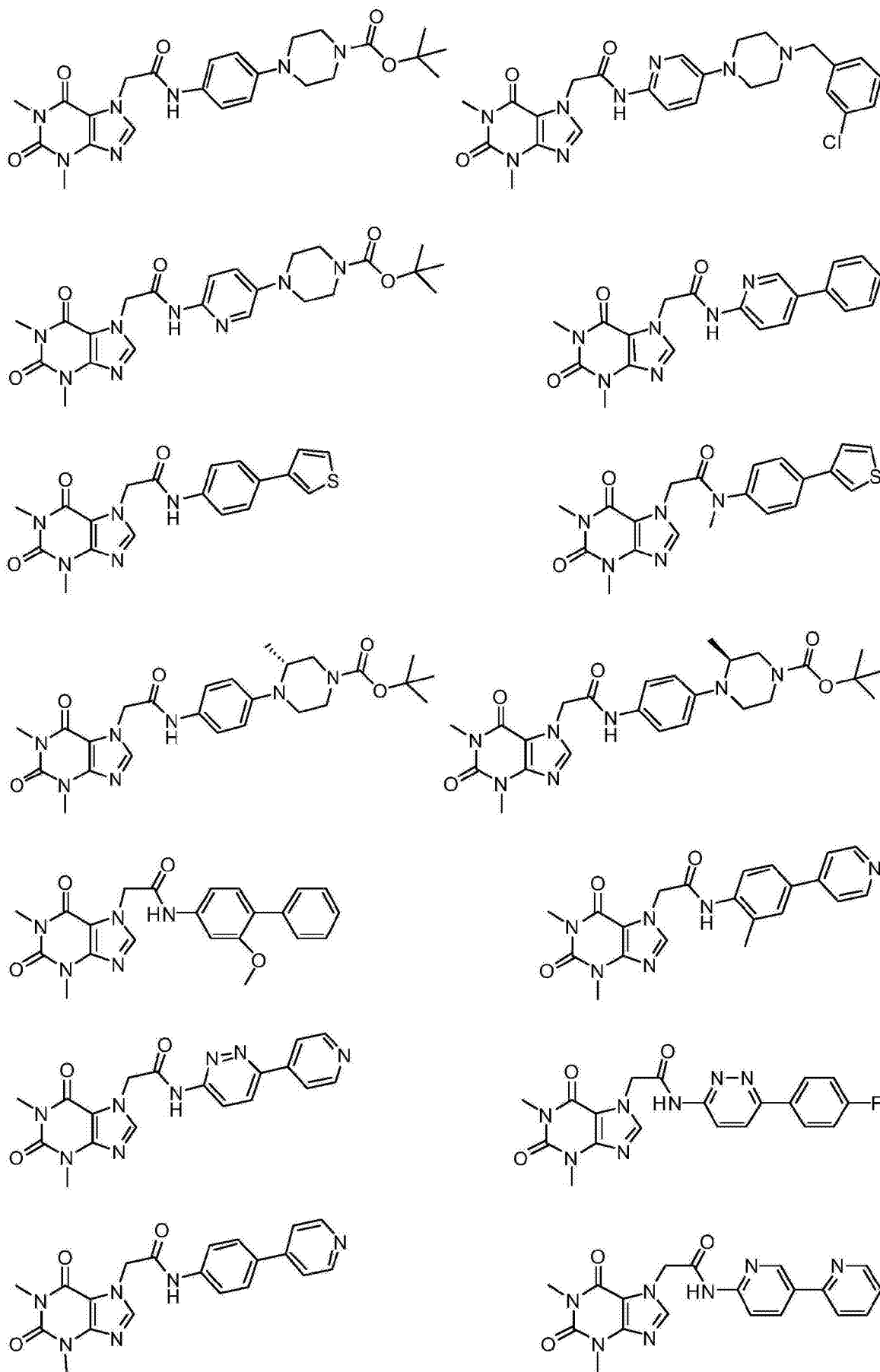


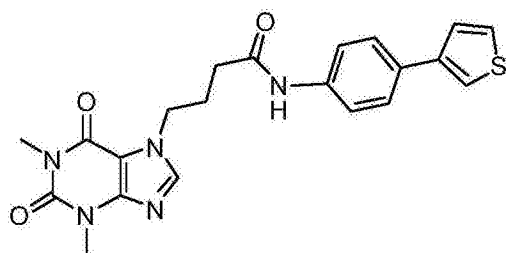
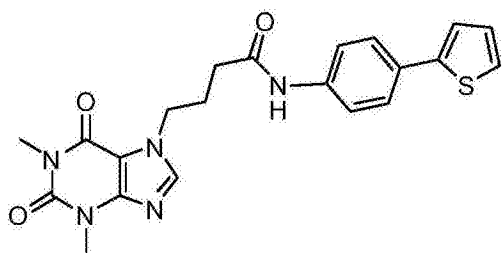
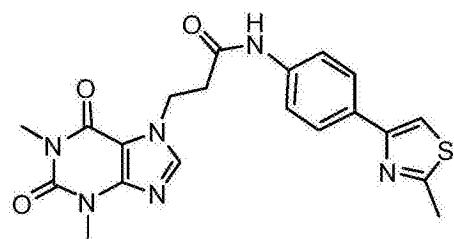
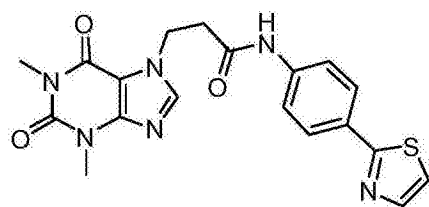
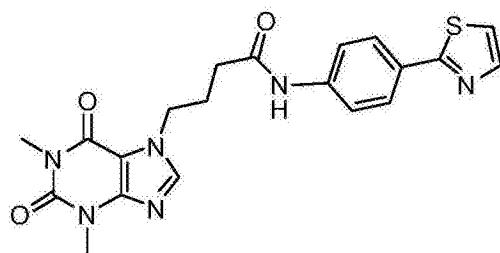
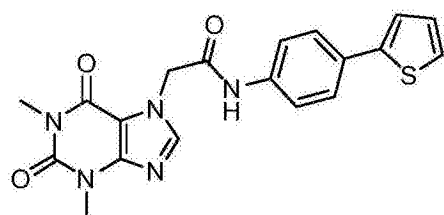
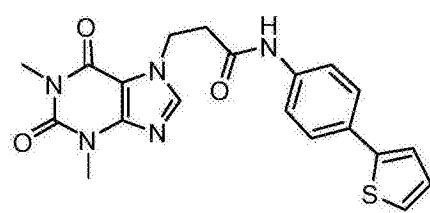
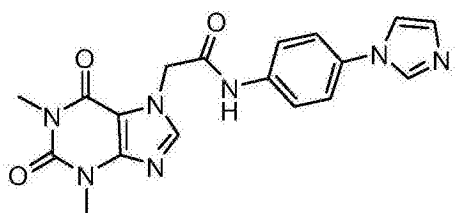
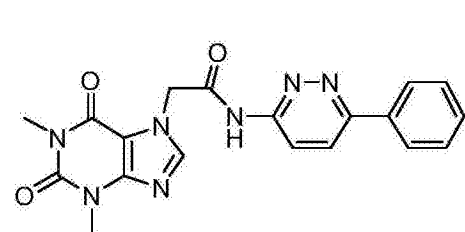
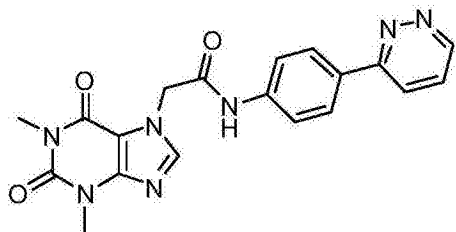
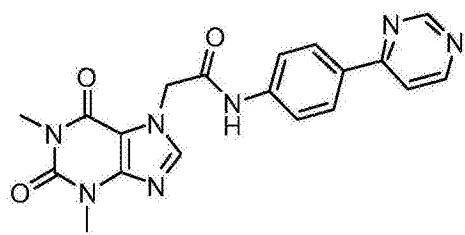
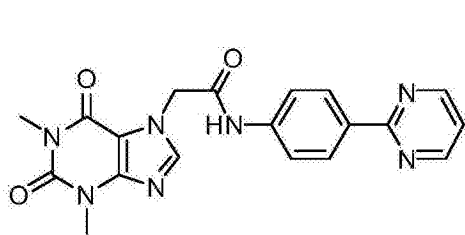


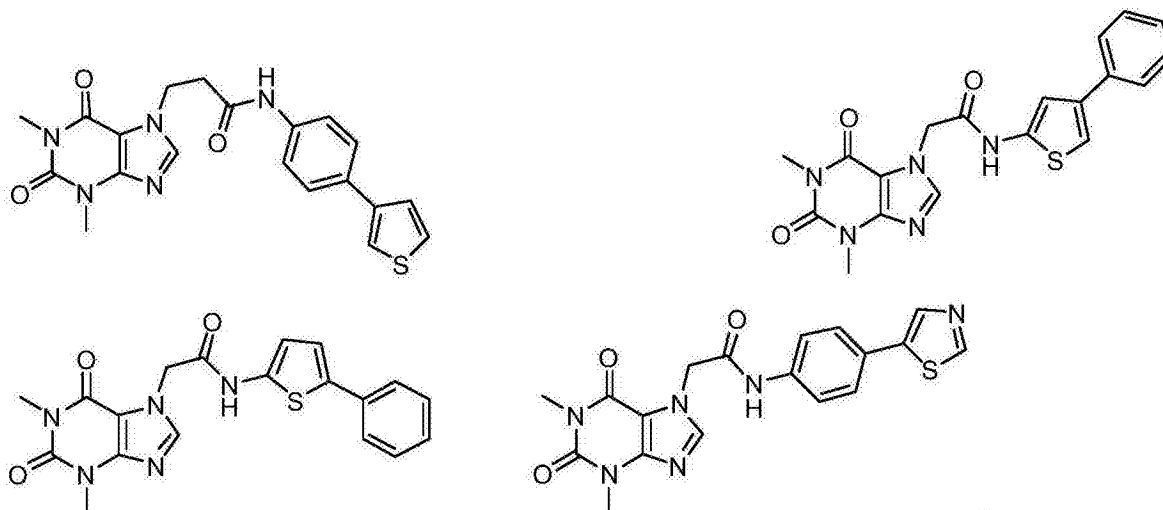








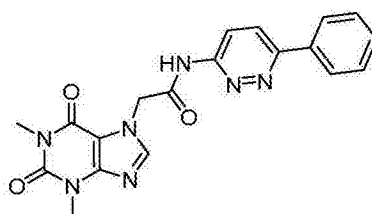




35. 如权利要求1至34中任一项所述的化合物,所述化合物不是化合物7、13、27、28、39、42、43、44、58、65、71、80以及83中的任一种。

36. 如权利要求35所述的化合物,所述化合物不是化合物8、12、55以及85中的任一种。

37. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物是:



38. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物,所述化合物在使用时用于调节所述Wnt通路。

39. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物,所述化合物在使用时用于治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况。

40. 如权利要求39所述的化合物,其中所述疾病或病况是癌症,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌以及慢性淋巴细胞性白血病、间皮瘤、黑色素瘤、胰腺腺癌、基底细胞癌、骨肉瘤、肝细胞癌、肾母细胞瘤或成神经管细胞瘤;或纤维化疾病,如肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化;或变性疾病;或代谢疾病,如糖尿病性视网膜病。

41. 根据权利要求1至37中任一项所述的化合物用于调节Wnt活性和/或porcupine活性的用途。

42. 一种调节Wnt分泌和/或porcupine活性的方法,所述方法包括使细胞暴露于根据权利要求1至37中任一项所述的化合物。

43. 根据权利要求1至37中任一项所述的化合物用于治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况的用途。

44. 一种治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至37中任一项所述的化合物。

45. 如权利要求43所述的用途或如权利要求44所述的方法,其中所述疾病或病况选自以下各项组成的组:癌症、纤维化、干细胞和糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、银屑病

以及心肌梗塞。

46. 如权利要求45所述的用途或方法,其中所述癌症是特征在于高Wnt活性的癌症。

47. 根据权利要求1至37中任一项所述的化合物用于制造用于治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况的药物的用途。

48. 如权利要求47所述的用途,其中所述疾病或病况选自由以下各项组成的组:癌症,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌以及慢性淋巴细胞性白血病、间皮瘤、黑色素瘤、胰腺腺癌、基底细胞癌、骨肉瘤、肝细胞癌、肾母细胞瘤或成神经管细胞瘤;或纤维化疾病,如肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化;或变性疾病;或代谢疾病,如糖尿病性视网膜病。

49. 如权利要求48所述的用途,其中所述疾病或病况选自由以下各项组成的组:癌症、纤维化、干细胞和糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、银屑病以及心肌梗塞。

50. 如权利要求48或49所述的用途,其中所述癌症的特征在于高Wnt活性或纤维化疾病或变性疾病。

51. 根据权利要求1至37中任一项所述的化合物用于诊断的用途。

52. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至37中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或佐剂。

53. 一种2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺的游离碱的无水形式。

54. 如权利要求53所述的无水形式,所述无水形式是非水合的单一多晶型物。

55. 如权利要求53或54所述的无水形式,所述无水形式是结晶的。

56. 如权利要求55所述的无水形式,所述无水形式在X射线衍射时在 $22.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 处的 2θ 标度上显示出峰。

57. 如权利要求55或56所述的无水形式,所述无水形式在X射线衍射时在 $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 处的 2θ 标度上显示出峰。

58. 如权利要求55至57中任一项所述的无水形式,所述无水形式在X射线衍射时在选自由以下各项组成的组的 2θ 标度上显示出至少四个峰: $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 以及 $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 。

59. 如权利要求55至58中任一项所述的无水形式,所述无水形式在X射线衍射时在以下 2θ 标度上显示出峰: $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $19.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $27.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $29.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 以及 $32.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 。

60. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求53至59中任一项所述的无水游离碱。

61. 一种治疗或预防增殖性病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求53至59中任一项所述的无水游离碱。

62. 如权利要求61所述的方法,其中所述病症是癌症。

63. 根据权利要求53至59中任一项所述的无水游离碱在治疗增殖性病症中的用途。

64. 根据权利要求63所述的用途,其中所述增殖性病症是癌症。

65. 根据权利要求53至59中任一项所述的无水游离碱在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

66. 根据权利要求65所述的用途,其中所述增殖性病症是癌症。

作为WNT通路调节剂的嘌呤二酮

技术领域

[0001] 本发明涉及Wnt通路调节剂、用于制备它们的方法以及使用它们的方法。

背景技术

[0002] 本申请要求2013年5月23日提交的申请GB1309333.1的优先权,所述申请的全部内容以交叉引用的方式并入本文。

[0003] Wnt蛋白是充当生长因子的分泌糖蛋白,所述生长因子通过激活多个细胞内信号转导级联来调节各种细胞功能,包括增殖、分化、死亡、迁移、以及极性,所述级联包括 β -连环蛋白依赖性通路和非 β -连环蛋白依赖性通路。存在已经在人类和小鼠中发现的19个Wnt成员,并且它们表现出独特的表达谱和在发育期间不同的功能。在人类和小鼠中,卷曲受体(Frizzled,Fz)家族的10个成员包含一系列七次跨膜受体,这些受体已经被鉴定为Wnt受体。除了Fz蛋白之外,单次跨膜蛋白,如低密度脂蛋白受体相关蛋白5(LRP5)、LRP6、受体酪氨酸激酶(RTK)样孤儿受体1(Ror1)、Ror2、以及受体样酪氨酸激酶(Ryk)也已经被证实充当Wnt信号转导的辅助受体。因此,在传统上已经假定的是,不同的Wnt与它们的特异性受体的结合经由不同的细胞内通路选择性地触发了不同的结果。

[0004] 在不存在Wnt信号转导的情况下, β -连环蛋白由“破坏复合体”结合和磷酸化,所述破坏复合体含有腺瘤性结肠息肉病(APC)和轴素(Axin)蛋白以及糖原合酶激酶3(GSK3)和酪蛋白激酶I(CKI)。磷酸化的 β -连环蛋白由F-box蛋白Slimb/ β -TrCP结合并且被多泛素化,从而引起蛋白酶体降解。此外,所述复合体起作用以防止 β -连环蛋白的核定位。在Wnt与卷曲受体(Fz)和低密度脂蛋白相关蛋白5和6(LRP5/6)结合之后,GSK3、轴素、以及其它破坏复合体组分被募集到受体复合体。所述破坏复合体的功能被抑制,并且未磷酸化的 β -连环蛋白在细胞质中积聚并且最终易位到核中。在那里,它与TCF蛋白缔合,从而使TCF从Wnt响应性基因转录的阻遏因子转化成激活因子。

[0005] Wnt/ β -连环蛋白信号转导的组分的失调牵涉到广泛的疾病,包括变性疾病、代谢疾病、以及许多癌症,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌以及慢性淋巴细胞性白血病、间皮瘤、黑色素瘤、胰腺腺癌、基底细胞癌、骨肉瘤、肝细胞癌、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)以及成神经管细胞瘤。Wnt信号转导在发育期间以及在成人的干细胞小生境内均发挥作用。这在皮肤、造血干细胞、乳腺中以及在肠内增殖中是公认的。举例来说,DKK1(Wnt信号转导的抑制剂)的高水平表达会阻止小鼠肠中正常的干细胞增殖,这表明Wnt信号转导在维持消化道中的干细胞方面起必要的作用。对于胚胎干细胞和神经干细胞,Wnt在干细胞的自我更新和扩增中的作用也已经被证实,这表明Wnt信号转导可能是干细胞维持的一般要求。

[0006] 抑制Wnt信号转导,例如通过使轴素或细胞外Wnt结合蛋白sFRP过表达来抑制Wnt信号转导会减少造血干细胞(HSC)在体外的生长以及在体内重建HSC的能力。值得注意的是,虽然激活的 β -连环蛋白的过表达可以在培养物中在一段较长的时间内扩增HSC群体,但是两个研究小组已经报道 β -连环蛋白并不是为HSC存活和连续移植所必需的,这支持了以

下提议,即在干细胞存活方面,Wnt信号转导不仅仅是 β -连环蛋白的稳定化。不同的Wnt可以调节干细胞增殖:Wnt 1、Wnt 5a、以及Wnt 10b能够刺激HSC群体扩增并且Wnt5a与干细胞因子(SCF)起协同作用以扩增HSC并且促进HSC的自我更新。对Wnt5a在HSC自我更新中的作用以及它与干细胞因子协同作用的能力的论证是特别有意义,这是因为Wnt5a往往以非 β -连环蛋白依赖性方式起作用。虽然Wnt信号转导对于干细胞维持来说是关键的,但是因此它可能是经由与 β -连环蛋白通路不同或并行的信号转导通路。

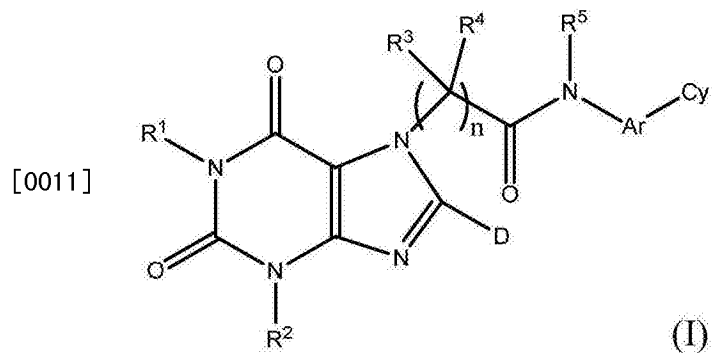
[0007] Wnt/ β -连环蛋白信号转导通路一般来说对胚胎发育是必要的并且对器官形态发生是必要的,因此并不令人惊讶的是,成人的这一通路的失调已经与成纤维细胞生物学和纤维化相关联。已经证实的是,Wnt/ β -连环蛋白信号转导在严重的纤维化疾病中起作用,所述疾病诸如肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化以及肾纤维化。

[0008] Wnt/ β -连环蛋白信号转导的失调还会通过诱发视网膜炎、血管渗漏、以及新血管生成而导致糖尿病性视网膜病的产生。Wnt蛋白与间充质细胞上的质膜受体结合会诱导这些细胞分化成成骨细胞系并且从而支持骨形成。Wnt还是关节重塑过程中关键的信号转导蛋白。活性Wnt信号转导促使骨赘形成并且可能在强直性脊柱炎和骨关节炎中所观测到的合成代谢性关节重塑模式中具有必要的作用。相比之下,阻断Wnt信号转导会促进骨侵蚀并且引起分解代谢性关节重塑,即在类风湿性关节炎中所观测到的过程。

[0009] 因此需要调节或抑制Wnt活性以治疗与Wnt活性相关的疾病的化合物。

发明内容

[0010] 在本发明的第一个方面,提供了一种结构(I)的化合物,所述化合物用于调节Wnt活性或在使用时用于调节Wnt活性,



[0012] 其中:

[0013] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 各自独立地是H或烷基;

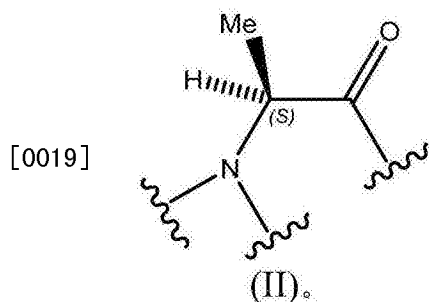
[0014] D选自由以下各项组成的组:H、卤素、烷基、环烷基、芳基以及二烷基氨基,每一个(除H和卤素以外)均任选地被取代;

[0015] Ar是芳基或杂芳基,每一个均任选地被取代;

[0016] Cy是芳基、杂芳基或含有至少一个杂原子的饱和环,每一个均任选地被取代;以及

[0017] n是1至3的整数。

[0018] 在一些实施方案中,如果 $n=1$ 并且 R^3 和 R^4 中的一个甲基并且另一个是H,那么所述化合物的立体化学如部分结构(II)中所示

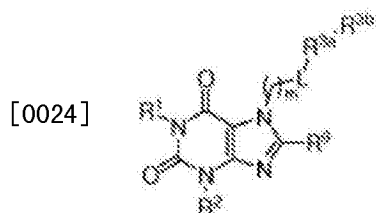


[0020] 在一些具体的实施方案中, $n=1$ 并且 R^3 和 R^4 中的一个为甲基并且另一个为 H, 并且所述化合物的立体化学如部分结构(II)中所示。

[0021] 下组 a) 至 e) 中的任何一个或多个和/或所述组中的任何一个或多个内的任何一种或多种单独的化合物, 任选地其全部可以被排除在第一个方面的范围之外。尽管有任何这样的排除, 但是在下文被称作化合物 5 和化合物 86 的化合物可以被明确地包括在第一个方面的范围内。

[0022] a) W02010/036821 A1 中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0023] b) 以下所示的化学式的任何一种或多种化合物,



[0025] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 它们中的每一个均任选地被 1-4 个 R^5 取代; L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)NR^6$ 、 O 、 $C(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR_6 或 CH_2 , R^{3a} 和 R^{3b} 中的每一个独立地是环基、杂环基、芳基、杂芳基, 它们中的每一个任选地被 1 至 4 个 R^7 取代; 每一个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰胺基 (例如其中所述酰胺的氮被烷基取代, 或其中所述酰胺的氮连同它所连接的两个碳一起形成环)、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、亚硫酰基 (thioyl)、磺酰基、环基、杂环基、芳基、或杂芳基; 每一个 R^6 独立地是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羟基 C_1 - C_6 烷基、烷氧基 C_1 - C_6 烷基、氰基烷基、卤代烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、酰基、氨基、酰胺基 (amidyl)、或 $S(O)_2H$ 、芳基、烷氧基芳基; 每一个 R^7 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、环基烷基、杂环基烷基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基 (例如其中所述酰胺的氮被烷基取代, 或其中所述酰胺的氮连同它所连接的两个碳一起形成环)、羟基烷氧基、烷氧基- $C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基, 它们中的每一个任选地被 1 至 3 个 R^8 取代; 每一个 R^8 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、芳基、杂芳基、环基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $C(O)OH$ 、 $-C(O)O$ 烷基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基 (例如其中所述酰胺的氮被烷基取代, 或其中所述酰胺的氮连同它所连接的两个碳一起形成环)、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; R^9 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰

基、烷基亚硫酸基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基,它们中的每一个任选地被1至3个 R^8 取代; m 是1、2、3、4、5或6;

[0026] c)如下的结构I的任何一种或多种化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是4-苯基噻唑-2-基、4-(4-溴苯基)噻唑-2-基、2-(N-吗啉基)苯基或4-(N-吗啉基)苯基、4-(N-哌啶基)苯基、1-苯基-3-甲基吡唑-5-基、4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4,6-三甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-正丙基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-苯基苯基、2-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-氮杂环庚基)苯基、4-(4-溴苯基)-5-三氟甲基嘧啶-2-基、4-(2,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氟苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-甲氧基-1-萘基)噻唑-2-基、4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(2-乙酰胺基-4-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲基-3-硝基苯基)噻唑-2-基、4-苯基-5-(1-甲基-咪唑-2-基)噻唑-2-基、4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(2,5-二乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氟甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-苯基-5-乙酰基噻唑-2-基、4-(3-氯-4-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氯苯基)噻唑-2-基、4-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,3,4-三氯苯基)噻唑-2-基、4-(3-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基、4-(2-甲基苯基)噻唑-2-基、4-(2-溴-5-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(5-溴-2-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-吡啶基)噻唑-2-基、4-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(2,6-二氯苯基)噻唑-2-基、4-(3-甲基苯基)噻唑-2-基、4,5-双(4-甲基苯基)噻唑-2-基、4,5-二苯基噻唑-2-基、4-(4-吡啶基)噻唑-2-基、4-(2-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(2,4,6-三氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(4-氯-3-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基、5-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-2-基、4-(3-溴-6-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、3-(苯并噻唑-2-基)-2-甲基苯基、4-(3,4-二氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-((3-三氟甲基)苯基)噻唑-2-基、4-(2,3-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(2,3-二氯苯基)-5-(4-甲基苯基)噻唑-2-基、1-苯基-3-(4-甲基苯基)吡唑-5-基、4,5-双(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基、5-苯基噻唑-2-基、4-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(甲亚磺酰基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基、4-((4-三氟甲氧基)苯基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)吡唑-5-基、3-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基、3-苯基吡唑-5-基、5-(4-甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-硝基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-二甲氨基-3-氟苯基)噻唑-2-基、3-(噻吩-2-基)吡唑-5-基、3-(呋喃-2-基)吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-5-氟噻唑-2-基、2-(吡咯-N-基)苯基、2-(吡咯-2-基)苯

基、4-(2-羟基苯并咪唑-5-基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基)-4-吡啶基、3-(4-氯苯基)苯基、4-(3-氯-4-二甲基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)-3-吡啶基、4-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基噻唑-2-基、4-(4-二甲氨基-2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(四氢吡咯-N-基)-3-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-氟-3-(吗啉-N-基)苯基)噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)吡唑-2-基、4-(2,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻唑-2-基、2-(3,4-二氯苯基)噻唑-4-基、3-苯基-4-(4-乙氧基苯基)咪唑-2-基、4-(哌啶-N-基苯基)噻唑-2-基、4-(吗啉-N-基苯基)噻唑-2-基、4-(3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、2-(苯并噻唑-2-基)苯基、4-(3-乙基丙基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(3-二甲基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)吡啶-2-基、3-(4-二乙氨基苯基)苯基、4-(4-乙氧基苯基)咪唑-2-基、4-(N-乙酰基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)嘧啶-2-基、3-(噻唑-2-基)苯基、4-(喹啉-2-基)噻唑-2-基、4-(苯并噻吩-2-基)噻唑-2-基、4-(异喹啉-3-基)噻唑-2-基、4-(4-二甲氨基-3,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-(吡咯烷-N-基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(氨基羰基氨基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲氧基噻唑-2-基、4-(4-二乙基磺酰胺基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二甲基磺酰胺基苯基)噻唑-2-基、4-(2,3-二氢-1,4-苯并噻嗪-3-酮-6-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基、3-(4-乙基噻唑-2-基)苯基、3-(5-乙基噻唑-2-基)苯基、3-(4-甲基噻唑-2-基)苯基、4-(2-氯-4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(2,5-二氟-4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(3-三氟甲氧基苯基)噻唑-2-基、6-(4-氯苯基)吡啶-2-基、3-(4-二乙氨基-3-氟苯基)苯基、4-(4-二甲氨基-2,3-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(哌啶-N-基磺酰基)苯基)噻唑-2-基、4-(N-乙酰基吡啶-5-基)噻唑-2-基、1-苯基甲基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、4-(N-乙基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基、4-(N-乙酰基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(N-乙基吡啶-5-基)噻唑-2-基、1-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑-3-基、1-苯基吡唑-4-基、4-(N-乙酰基吡啶-6-基)噻唑-2-基、1-(4-氯苯基)吡唑-4-基、4-(N-甲基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(2-氯-4-二甲氨基-5-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-(N,N-二甲基磺酰胺基)噻唑-2-基、4-(3-(N,N-二乙基磺酰胺基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基)-1,3,5-三嗪-6-基、4-(4-(N-吗啉代)磺酰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷)磺酰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯-3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、1-乙基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、1-甲基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、2-(1-萘基)-6-吡啶基、2-(1-(3,4-二氯苯基)-6-吡啶基、4-(4-氯苯基)-5-二甲氨基甲基噻唑-2-基、4-(3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟-4-二乙氨基苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-(2-二甲氨基乙基)噻唑-2-基、4-(2-氟-4-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟-5-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氟-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基羰基噻唑-2-基、1,5-二甲基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、N-(4-氯苯基)吡咯-3-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-氨基羰基噻唑-2-基、4-(2-乙氧基萘-6-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-羟基羰基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2,5-二氟苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷)-3-氟苯基)噻唑-3-基、4-(4-二乙氨基-3-乙氧基苯基)噻唑-3-基、4-(4-二乙氨基-2-乙氧基苯基)噻唑-3-基、4-(4-(N-吡咯烷)-3-三氟甲基苯基)噻唑-3-基、4-(4-二乙氨基-3-三氟甲基苯基)噻唑-3-基、1-正丁基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-

基、1-(4-氯苯基)咪唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基、4-苯基-5-(4-乙氧基苯基)噁唑-2-基、2-(2-萘基)吡啶-6-基、4-(4-甲氧基羰基苯基)噁唑-2-基、4-(3-(甲基乙基氨基)苯基)-5-甲基噁唑-2-基、4-(3-二乙氨基-4-乙氧基苯基)噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-氟噁唑-2-基、4-(4-(N-乙基哌嗪-N'-基))-3-三氟甲基苯基噁唑-2-基、4-(3-乙氧基羰基苯基)噁唑-2-基、4-(3,5-二氟-4-(N-吡咯烷)苯基)噁唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(3-氰基-4-(甲基乙基氨基)苯基)噁唑-2-基、4-(2-乙氧基萘-5-基)噁唑-2-基、5-(4-氯甲基苯基)异噁唑-3-基、4-(N-甲基吡啶-5-基)噁唑-2-基、4-(3,4-三氯苯基)-5-(2-羟基乙基)噁唑-2-基、2-(4-氯苯基)咪唑-4-基、1-(4-氯苯基)-1,2,3-三唑-4-基、4-(4-(N-咪唑基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-(N-四唑基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-(4-甲氧基苯基)甲基氨基苯基)噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基))-3,5-二氟苯基)-5-氟噁唑-2-基、4-(4-(N-吗啉代))-3-三氟甲基苯基噁唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基))-3-三氟甲基苯基噁唑-2-基、4-(4-硝基苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(4-二甲氨基-3-三氟甲基苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(3-羟基羰基苯基)噁唑-2-基、4-(4-羟基羰基苯基)噁唑-2-基、4-(2,5-二氟-4-(N-吡咯烷基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)-5-氟噁唑-2-基、4-(4-氨基苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷)苯基)噁唑-2-基、4-(2,5-二氟-4-(N-乙基哌嗪-N'-基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(3,5-二氟-4-二乙氨基苯基)-5-氟噁唑-2-基、4-(4-(N-吗啉基))-2,5-二氟苯基噁唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基))-2,5-二氟苯基噁唑-2-基、4-(4-(N-吡唑基))-3-氟苯基噁唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲基噁唑-2-基、5-甲基噁唑-2-基苯基、4-(1-乙氧基萘-3-基)噁唑-2-基、3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基、4-(3-(N-吡咯烷羰基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-二甲氨基苯基)-5-苯基噁唑-2-基、4-(3-(N-吗啉代羰基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-三氟乙酰基噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(4-乙基氨基-3-氟苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟-5-三氟甲基苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、4-(4-(2-二甲氨基乙氧基)-3-氟苯基)噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)-5-乙基噁唑-2-基、2-(4-(N-吡咯烷基))-3-氟苯基吡啶-6-基、4-(4-氟-3-(N-吡咯烷基)苯基)噁唑-2-基、4-(3-(N-吡咯烷基)-4-二乙氨基苯基)噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯基)苯基)-5-三氟甲基噁唑-2-基、2-(4-氯苯基)噁吩-5-基、4-(1-乙氧基萘-5-基)噁唑-2-基、1-(4-氯苯基)吡啶-3-基、4-(4-(N-吡咯烷基))-2,5-二氟苯基)-5-乙基噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基))-3-三氟甲基苯基)-5-甲基噁唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基))-3-三氟甲基苯基)-5-甲基噁唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-正丙基噁唑-2-基、4-(4-乙氧基-2-(N-吡咯烷基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-氯-2-(N-吡咯烷基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)-5-氟噁唑-2-基、4-(2-氯吡啶-5-基)噁唑-2-基、2-(4-(N-吡咯烷基)苯基)吡啶-6-基、4-(4-(N-吡咯烷基))-3-氟苯基)-5-乙基噁唑-2-基、4-(2-氯吡啶-3-基)噁唑-2-基、4-(4-(2-甲基-N-吡咯烷基))-3-氟苯基噁唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基))-3-三氟甲基苯基)-5-甲基噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2-氯苯基)-5-乙基噁唑-2-基、5-(4-氯苯基)-4-乙基噁唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-氨基噁唑-2-基、4-(6-氯喹啉-3-基)噁唑-2-基、4-(2,4-双(N-吡咯烷基)苯基)噁唑-2-基、4-(4-(2,4-二甲基吡咯烷-N-基)苯基)-3-氟噁唑-2-基、4-(硫茚-3-基)噁唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-乙基噁唑-2-基、4-(2,6-二乙氧基-3-溴苯基)噁唑-2-基、2-噁吩-2-基苯基、2-(吡咯烷酮-N-

基)苯基、1-苯基-3-叔丁基吡唑-5-基、4-(4-(1-乙基四唑酮-4-基)苯基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基羰基苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-噻唑-5-基苯基)噻唑-2-基、4-(4-吗啉-N-基-3-氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-吗啉-N-基-3-氟苯基)-5-丙基噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-3-基)噻唑-2-基、4-(4-氮杂环庚-N-基-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(2-甲氧基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(3-氟吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-硝基噻唑-2-基、4-(1-甲基-2,3-二氢茚-6-基)噻唑-2-基、4-(8-氯喹啉-3-基)噻唑-2-基、4-(4-吡咯烷-N-基-2,3-二氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(2-(吡咯烷-N-基)噻唑-4-基)噻唑-2-基、4-(4,5-苯并-2,1,3-噁二唑-5-基)噻唑-2-基、4-(2-二甲氨基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-((4-甲基哌嗪-N-基)吡啶-6-基)噻唑-2-基、4-(3-氟-2-甲基吡啶-6-基)噻唑-2-基,或其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是2并且Ar-Cy是3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基,或其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, D 是三氟甲基, n 是2并且Ar-Cy是4-(4-氯苯基)噻唑-2-基;

[0027] d)W02009/152261 A1中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0028] e)如下的结构I的任何一种或多种化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是以下各项中的任一个:4-苯基噻唑-2-基、4-(4-溴苯基)噻唑-2-基、2-(N-吗啉基)苯基或4-(N-吗啉基)苯基、4-(N-哌啶基)苯基、1-苯基-3-甲基吡唑-5-基、4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4,6-三甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-正丙基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-苯基苯基、2-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-氮杂环庚基)苯基、4-苯基-5-乙基噻唑-2-基、2-环戊基苯基或4-环戊基苯基,或其中 R^2 是甲基, R^1 、 D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是4-环戊基苯基;

[0029] f)W02007/073505 A1中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0030] g)如下的结构I的任何一种或多种化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是以下各项中的任一个:4-苯基噻唑-2-基、4-(4-溴苯基)噻唑-2-基、2-(N-吗啉基)苯基或4-(N-吗啉基)苯基、4-(N-哌啶基)苯基、1-苯基-3-甲基吡唑-5-基、2-(2-苯并咪唑基)苯基、4-(3,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4,6-三甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-正丙基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-苯基苯基、2-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-氮杂环庚基)苯基、4-苯基-5-乙基噻唑-2-基;

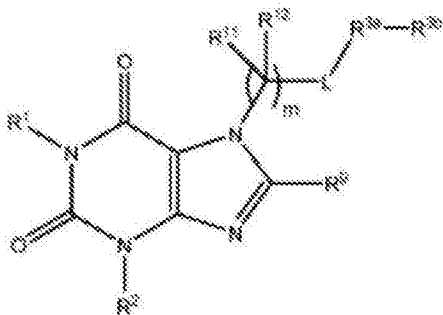
[0031] h)W02009/002933 A1中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0032] i)如下的结构I的化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是4-(4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基;

[0033] j)W02009/140519 A1中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0034] k)以下所示的化学式的化合物,或其盐:

[0035]



[0036] 其中 R^1 和 R^2 中的每一个独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,它们中的每一个任选地被1至4个 R^5 取代; L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)NR^6$ 、 O 、 $C(O)$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR_6 、或 CH_2 , R^a 和 R 中的每一个独立地是环基、杂环基、芳基、杂芳基,它们中的每一个任选地被1至4个 R^7 取代; R^{11} 和 R^{12} 中的每一个独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、硫醇、烷基硫醇、硝基、或氰基,它们中的每一个任选地被1至2个 R 取代;每一个 R 独立地是卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基、或杂芳基;每一个 R^6 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、羟基 C_1 - C_6 烷基、烷氧基 C_1 - C_6 烷基、氰基烷基、卤代烷基、芳基烷基、 $S(O)$ 烷基、酰基、氨基、酰胺基、或 $S(O)_2H$ 、芳基、烷氧基芳基;每一个 R^7 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳基、杂芳基、环基、杂环基、芳基烷基、杂芳基烷基、环基烷基、杂环基烷基、芳氧基、芳基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、羟基烷基、烷氧基- $C(O)OH$ 、- $C(O)O$ 烷基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基,它们中的每一个任选地被1至3个 R 取代;每一个 R^8 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、芳基、杂芳基、环基、卤代、羟基、烷氧基、氧代、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、 $C(O)OH$ 、- $C(O)O$ 烷基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; R^9 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基,它们中的每一个任选地被1至3个 R^8 取代;并且 m 是1、2、3、4、5或6;

[0037] 1)如下的结构I的任何一种或多种化合物,其中 R^1 和 R^2 这两者均是甲基, D 、 R^3 、 R^4 以及 R^5 均是H, n 是1并且Ar-Cy是以下各项中的任一个:4-(4-溴苯基)-6-三氟甲基嘧啶-2-基、4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氟苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(3,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)-1-基)噻唑-2-基、4-(苯并-2-吡啶并)噻唑-2-基、4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-甲基羰基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-溴苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲基-3-硝基苯基)噻唑-2-基、4-(4-叔丁基羰基氨基苯基)噻唑-2-基、4-苯基-5-(1-甲基咪唑-2-基)噻唑-2-基、4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(2,5-二乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氟苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-苯基-5-甲基羰基噻唑-2-基、4-(3-氯-4-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氯苯基)噻唑-2-基、4-(2-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-

(二甲氨基)苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲基羰基氨基-2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-异丙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,3,4-三氯苯基)噻唑-2-基、4-(3-氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-氟-4-氯苯基)噻唑-2-基、4-(3-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3-硝基苯基)噻唑-2-基、4-(4-苯基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2,4-二甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙基苯基)噻唑-2-基、4-(2-甲基苯基)噻唑-2-基、4-(2-溴-5-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯-4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯-4-乙氧基-5-溴苯基)噻唑-2-基、4-(2-吡啶基)噻唑-2-基、4-(4-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(3-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(2,6-二氯苯基)噻唑-2-基、4-(3-甲基苯基)噻唑-2-基、4,5-双(4-甲基苯基)噻唑-2-基、4,5-二苯基噻唑-2-基、4-(4-吡啶基)噻唑-2-基、4-(2-(2-羟基乙氧基)苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(2,4,6-三氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(4-氯-3-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(3,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基、2-(4-吡啶基)-1,3,4-噻二唑-5-基、4-(2-(2-羟基乙氧基)-5-溴苯基)噻唑-2-基、3-(苯并噻唑-2-基)-2-甲基苯基、4-(2,3-二氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-(4-甲基苯基)噻唑-2-基、1-苯基-3-(4-甲基苯基)吡唑-5-基、3-(4-氟苯基)吡唑-5-基、4,5-双(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基、5-苯基噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲基磺酰基苯基)噻唑-2-基、4,5-双(2-呋喃基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-三氟甲氧基苯基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)吡唑-2-基、2-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-5-基、3-苯基吡唑-5-基、5-(4-甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-硝基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)噻唑-2-基、3-(噻吩-2-基)吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-氨基噻唑-2-基、2-(吡咯-N-基)苯基、2-(吡咯-2-基)苯基、4-(苯并咪唑酮基)噻唑-2-基、2-氯苯基吡啶-4-基、3-(4-氯苯基)苯基、4-(4-二乙氨基-3-氯苯基)噻唑-2-基、5-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)-5-吡啶基、4-(3,4-二氯苯基)-5-异丙基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-溴苯基)噻唑-2-基、4-(4-氟-3-N-吗啉基苯基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基)吡啶-6-基、4-(2,4,5-三氯苯基)噻唑-2-基、5-(4-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(1-乙氧基萘-4-基)噻唑-2-基、4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻唑-2-基、2-(3,4-二氯苯基)噻唑-4-基、4-苯基-5-(4-乙氧基苯基)咪唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基)苯基)噻唑-2-基、4-(3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、2-(苯并噻唑-2-基)苯基、4-(3-(N-哌啶基)苯基)噻唑-2-基、4-(3-二甲基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)吡啶-2-基、3-(4-二乙氨基苯基)苯基、4-(4-乙氧基苯基)吡唑-2-基、4-(4-乙氧基苯基)-5-甲基吡唑-2-基、4-(N-乙酰基-2,3-二氢吡咯-5-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)噻唑-2-基、3-(噻唑-2-基)苯基、4-(喹啉-2-基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-氨基羰基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲氧基噻唑-2-基、4-(4-(二乙氨基磺酰基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(二甲氨基磺酰基)苯基)噻唑-2-基、4-(二氢苯并噻吩-3-酮-6-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、4-(4-乙氧

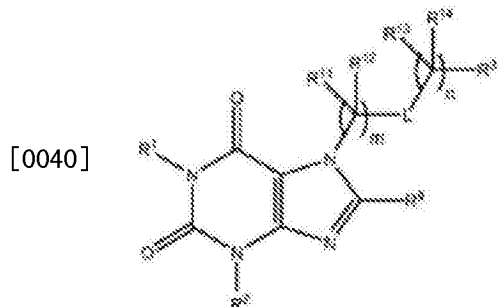
基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基、3-(4-乙基噻唑-2-基)苯基、3-(5-乙基噻唑-2-基)苯基、3-(4-甲基噻唑-2-基)苯基、4-(4-二乙氨基-2-氯苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-三氟甲氧基苯基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基)吡啶-6-基、3-(4-二乙氨基-3-氟苯基)苯基、4-(4-二乙氨基-2,3-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基磺酰基)苯基)噻唑-2-基、4-(N-乙酰基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(2-乙氧基萘-1-基)噻唑-2-基、1-(苯基甲基)-4-(3,4-二苯基)咪唑-2-基、4-(N-乙基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基、4-(N-乙酰基-2,3-二氢吡啶-6-基)噻唑-2-基、4-(N-乙基吡啶-5-基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)噻吩-5-基、1-(4-氯苯基)-1,2,4-三唑-3-基、1-苯基吡啶-4-基、4-(N-乙酰基吡啶-6-基)噻唑-2-基、4-N-甲基-2,3-二氢吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2-氯-5-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-二甲氨基磺酰基苯基)噻唑-2-基、4-(3-甲基磺酰基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(3-二乙氨基磺酰基苯基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基-1,3,5-三嗪-4-基、4-(4-(吗啉-N-基磺酰基)苯基)噻唑-2-基)、4-(4-(N-吡咯烷磺酰基)苯基)噻唑-2-基)、4-(4-氯-3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、1-乙基-4-(2,3-二氯苯基)咪唑-2-基、1-甲基-4-(2,3-二氯苯基)咪唑-2-基、2-(1-萘基)-5-吡啶基、2-(3,4-二氯苯基)-5-吡啶基、4-(4-氯苯基)-5-二甲氨基甲基噻唑-2-基、4-(3-二乙氨基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-(2-二甲氨基乙基)噻唑-2-基、4-(4-三氟甲基-2-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-三氟甲基-5-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-三氟甲基-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3-三氟甲基-4-氟苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基羰基噻唑-2-基、4-(1-溴-2-乙氧基萘-6-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-甲氧基羰基噻唑-2-基、1,5-二甲基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、N-(4-氯苯基)吡咯-3-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-氨基羰基噻唑-2-基、4-(2-乙氧基萘-6-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-羟基羰基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2,5-二氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(1-正丁基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、1-(4-氯苯基)咪唑-4-基、4-(2-吡啶基)噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)异噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基、1-乙基-5-甲基-4-(3,4-二氯苯基)咪唑-2-基、4-苯基-5-(4-乙氧基苯基)噻唑-2-基、2-萘基-5-吡啶基、2-(4-氯苯基)噻唑-5-基、4-(3-甲基乙基氨基苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-乙氧基-3-二乙氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(3-乙氧基羰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3,4-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氰基苯基)噻唑-2-基、4-(2-乙氧基萘-5-基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)异噻唑-3-基、4-(N-甲基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-(2-羟基乙基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)噻唑-2-基(在这种情况下,D是三氟甲基)、1-(4-氯苯基)-1,2,3-三唑-4-基、4-(4-(2H-咪唑-1-基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-四唑-5-基苯基)噻唑-2-基、4-(4-甲基-4-甲氧基苯基甲基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3,5-二氟苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(4-N-吗啉基-3-三氟甲基苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基)-3-(三氟甲

基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-硝基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-三氟甲基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(3-羟基羰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-羟基羰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-N-吡咯烷基-2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-三氟甲基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-氨基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3,5-二氟苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(4-(N-吗啉基)-2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基)-2,5-二氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡啶基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-甲基噻唑-2-基、3-(5-甲基噻唑-2-基)苯基、4-(1-乙氧基萘-3-基)噻唑-2-基、5-(4-氯苯基)异噻唑-3-基、4-(5-苯并呋喃基)噻唑-2-基、3-(4-氯苯基)异噻唑-5-基、4-(3-N-吡咯烷基羰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(3-N-吗啉基羰基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-三氟甲基羰基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-乙基氨基-3-氟苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-氟-5-三氟甲基苯基)-5-三氟甲基噻唑-2-基、4-(4-(2-二甲氨基乙氧基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)-5-乙基噻唑-2-基、2-(4-(N-吡咯烷基)-3-氟苯基)吡啶-5-基、4-(4-氟-3-9N-吡咯烷基苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-3-(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯基)苯基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基、2-(4-氯苯基)噻吩-5-基、4-(1-乙氧基萘-5-基)噻唑-2-基、1-(4-氯苯基)吡啶-3-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-2,5-二氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-三氟甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-(N-哌啶基)-3-三氟甲基苯基)-5-甲基噻唑-2-基、4-(4-氯苯基)-5-正丙基噻唑-2-基、4-(4-乙氧基-2-(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-氯-2-(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)苯基)-5-氟噻唑-2-基、4-(2-氯吡啶-5-基)噻唑-2-基、2-(4-(N-吡咯烷基)苯基)吡啶-5-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(2-氯吡啶-3-基)噻唑-2-基、4-(4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-正丙基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基-2-氯苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-乙基-5-(4-氯苯基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-氨基噻唑-2-基、4-(6-氯喹啉-3-基)噻唑-2-基、4-(2,4-双(N-吡咯烷基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-苯并噻吩-3-基噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(4-甲基氨基苯基)噻唑-2-基、4-(2,6-二乙氧基-3-溴苯基)噻唑-2-基、2-(噻吩-2-基)苯基、2-(吡咯烷酮-N-基)苯基、1-苯基-3-叔丁基吡啶-5-基、4-(4-(1-乙基四唑酮-4-基)苯基)噻唑-2-基、4-(4-二乙氨基羰基苯基)-5-苯基噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯基)苯基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基、4-(嘧啶-5-基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吗啉基)-3-氟苯基)-5-正丙基噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-3-基)噻唑-2-基、4-(4-(N-氮杂环庚基)-3-氟苯基)噻唑-2-基、4-(2-氯吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(2-甲氧基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(3-氟吡啶-4-基)噻唑-2-基、4-(3,4-二氯苯基)-5-硝基噻唑-2-基、4-(N-甲基-2,3-二氢吲哚-6-基)噻唑-2-基、4-(8-氯喹啉-3-基)噻唑-2-基、4-(4-(N-吡咯烷基)-2,3-二氟苯基)-5-乙基噻唑-2-基、4-(2-(N-吡咯烷基)噻唑-4-基)噻唑-2-基、4-(苯并呋喃-4-基)噻唑-2-基、4-(2-二甲氨基吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(2-氟吡啶-5-基)噻唑-2-基、4-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-6-基)噻唑-2-基、4-(3-氟-2-甲基吡啶-6-基)噻唑-

2-基;

[0038] m)W02009/140517 A1中所述的化合物中的任何一种或多种;

[0039] n)下式的化合物或其盐,



[0041] 其中 R^1 和 R^2 中的每一个独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,它们中的每一个任选地被1至4个 R^5 取代; L 是 NR^6SO_2 、 SO_2NR^6 、 $C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $OC(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 NR^6 、 CH_2 、 O 、 $C(O)NS(O)_2$ 、 $S(O)_2NC(O)$ 、杂芳基或环基; R 是 C_4 - C_{14} 环基、杂环基、芳基或杂芳基,它们中的每一个任选地被1至4个 R^7 取代;每一个 R^5 独立地是卤代、羟基、烷氧基、硫醇、烷基硫代、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、酰胺基、烷基酰胺基、二烷基酰胺基、亚硫酰基、磺酰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基;每一个 R^6 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、芳基烷基或乙酰基;每一个 R^7 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、卤代、羟基、烷氧基、硫醇、烷基硫代、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、酰基、硝基或氰基,它们中的每一个任选地被1至3个 R^8 取代;每一个 R^8 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、硫醇、烷基硫代、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基、环基、杂环基、芳基或杂芳基; R^9 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、亚硫酰基、烷基亚硫酰基、磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、脲、磺酰脲、酰基、硝基、氰基,并且任选地被1至3个 R^8 取代; R^n - R^{14} 中的每一个独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、卤代、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、硫醇、烷基硫醇、硝基或氰基,它们中的每一个任选地被1至2个 R^8 取代; m 和 n 中的每一个独立地是0、1、2、3、4、5或6;

[0042] o)下文所述的化合物7、13、17、27、28、39、42、43、44、58、65、71和80以及任选的83中的任何一种或多种,任选地全部。

[0043] 下列具体的选择方案可以单独地或以任何合适的组合形式联同第一个方面一起使用。

[0044] R^1 和 R^2 可以独立地是甲基或乙基。它们这两者可以均是甲基。 R^3 和 R^4 这两者可以均是H。它们这两者可以均是烷基,例如甲基或乙基。 R^3 和 R^4 中的一个可以是烷基(例如甲基或乙基)并且另一个可以是H。 R^5 可以是氢。它可以是甲基或可以是某个其它烷基。

[0045] 如果Ar是6元环,那么它可以被1,4-二取代。如果Ar是5元环,那么它可以被1,3-二取代。Ar可以是没有被1,2-二取代的环。在这种背景下,“二取代”指的是被Cy和 NR^5 取代。

[0046] Ar可以是二取代的苯环(即亚苯基环)、二取代的噻吩环或二取代的具有1至4个氮原子的氮杂环。它可以是具有0至2个氮原子的6元芳环。它可以是不为2-噻唑环的环。它可

以是哒嗪环,例如哒嗪-3,6-二基。

[0047] Cy可以是具有0至2个氮原子、0个或1个硫原子以及0个或1个氧原子的5元或6元芳环。或者,它可以是哌嗪。哌嗪可以在两个氮原子上被取代。Cy可以不含氯。它可以是不为氯苯基(任选地另外被取代)的基团。在一些实施方案中,化合物I不具有氯。

[0048] n可以是1。

[0049] D可以是H。

[0050] 所述调节可以是抑制。

[0051] 在一个具体的实施方案中, R^1 和 R^2 这两者均是甲基, R^3 、 R^4 、 R^5 以及D均是H并且n是1。在这个实施方案的特定情况下,Ar是具有1个或2个氮原子并且不具有除Cy和酰胺氮以外的取代基的6元环,这些取代基在环上呈1,4-关系。

[0052] 所述化合物可以具有小于10微摩尔/升、或小于5微摩尔/升或小于1微摩尔/升、或小于0.1微摩尔/升的针对STF3A的 IC_{50} 。

[0053] 所述化合物可能不调节TRPA1,或可能不抑制TRPA1。它可能在<5微摩尔/升的 IC_{50} 或<10微摩尔/升的 IC_{50} 不抑制TRPA1。

[0054] 第一个方面还包括所述化合物的所有对映体和非对映体以及所述化合物的盐。合适的盐包括药学上和/或兽医学上可接受的盐,例如盐酸盐。还涵盖了所述化合物的游离碱。

[0055] 在本发明的第二个方面,提供了如第一个方面所限定的化合物用于调节,任选地抑制Wnt活性和/或porcupine活性的用途。还提供了一种调节,任选地抑制Wnt活性(例如Wnt分泌)和/或porcupine活性的方法,所述方法包括使细胞、或Wnt蛋白或Wnt受体暴露于如第一个方面所限定的化合物。所述细胞可以是过表达Wnt蛋白的细胞。所述方法可以是体外方法或它可以是体内方法。不希望受理论所束缚,本申请的发明人假设在第一个方面所限定的化合物抑制Wnt蛋白的分泌。本发明的化合物能够抑制porcupine,所述porcupine对于Wnt蛋白在分泌之前的棕榈酰化是必要的并且具有特异性。因此,在一个实施方案中,提供了一种抑制细胞中的Wnt分泌的方法,所述方法包括使所述细胞暴露于如第一个方面所限定的化合物。在另一个实施方案中,提供了一种抑制过表达Wnt蛋白的细胞中的Wnt分泌的方法,所述方法包括使所述细胞暴露于如第一个方面所限定的化合物。

[0056] 在本发明的第三个方面,提供了如第一个方面所限定的化合物用于治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况的用途。所述Wnt通路活性可以是过度活性。这个方面还包括一种用于治疗所述疾病或病况的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的所述化合物。所述受试者可以是人类或可以是非人类,例如非人类哺乳动物或其它非人类动物。

[0057] 所述疾病或病况可以选自癌症、纤维化、干细胞以及糖尿病性视网膜病组成的组。所述癌症可以是特征在于异常的,任选地高的Wnt活性的癌症。

[0058] 在本发明的第四个方面,提供了如第一个方面所限定的化合物用于制造用于治疗与异常的,任选地高的Wnt通路活性相关的疾病或病况的药物的用途。所述疾病或病况可以选自癌症、纤维化、干细胞和糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、银屑病以及心肌梗塞组成的组。还提供了一种用于治疗这样的疾病或病况的组合物或药物,所述组合物或药物包含如第一个方面所限定的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或佐剂。

[0059] 所述疾病或病况可以是癌症,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、

肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌以及慢性淋巴细胞性白血病、间皮瘤、黑色素瘤、胰腺腺癌、基底细胞癌、骨肉瘤、肝细胞癌、肾母细胞瘤或成神经管细胞瘤。所述疾病或病况可以是严重的纤维化疾病,如肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化。它可以是变性疾病。它可以是代谢疾病,如糖尿病性视网膜病。

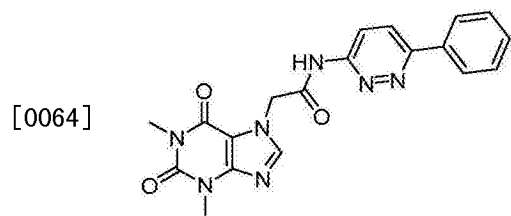
[0060] 在本发明的第五个方面,提供了用于疗法中的如第一个方面所限定的化合物。

[0061] 在本发明的第六个方面,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含根据第一个方面的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或佐剂。

[0062] 在本发明的第七个方面,提供了2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺的游离碱的无水形式。还提供了包含所述无水游离碱的药物组合物;治疗或预防增殖性病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的所述无水游离碱;以及所述无水游离碱用于治疗增殖性病症或用于制造用于治疗增殖性病症的药物的用途。

附图说明

[0063] 图1示出了经过下化合物5处理的小鼠的肿瘤重量和体积:



[0065] 图2示出了经过化合物5处理的肿瘤的图像。

[0066] 图3示出了由porcupine抑制剂所诱导的p-LRP6(Ser 1490)抑制作用(体外)的时间过程。它是对经过2 μ M的化合物5处理所示的时间点的PA-1畸胎癌细胞进行的蛋白质印迹分析。作为对照,经过单独的生长培养基或媒介物(DMSO)处理48小时的细胞被包括在内。(A)用如在左侧所示的抗体产生的蛋白质印迹。(B)pLRP6相对于总LRP6的光密度分析。

[0067] 图4示出了pLRP6体外抑制剂量滴定。它是对经过所示剂量的化合物5处理6小时的HPAF-II胰腺腺癌细胞进行的蛋白质印迹分析。阳性对照是未经处理的STF3A细胞和仅经过媒介物(DMSO)处理的细胞的细胞裂解物。(A)用如在左侧所示的抗体产生的蛋白质印迹。(B)pLRP6相对于总LRP6的光密度分析。

具体实施方式

[0068] 本发明涉及调节Wnt活性的新型化合物的制备和用途、以单一药剂的形式或以组合的形式使用所述化合物治疗或预防与Wnt通路活性相关,特别是有与Wnt信号转导通路有关的功能障碍的疾病和病况,即癌症、纤维化、干细胞和糖尿病性视网膜病的方法。因此,本发明涉及一类充当Wnt通路调节剂的化合物和包含这些化合物的药物组合物以及它们用于制备用于治疗有与Wnt信号转导通路有关的功能障碍的疾病的药物的用途,其中Wnt在癌症的增殖中经由多种机制起作用,包括在干细胞维持中的关键作用。Wnt通路的功能障碍与包括但不限于以下各项的病况有关:癌症,如宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、膀胱癌、头颈部癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、非小细胞肺癌以及慢性淋巴细胞性白血病、间皮瘤、

黑色素瘤、胰腺腺癌、基底细胞癌、骨肉瘤、肝细胞癌、肾母细胞瘤以及成神经管细胞瘤,以及具有高Wnt表达的其它疾病,如纤维化(包括皮肤纤维化、特发性肺纤维化、肝纤维化、肾间质纤维化、心肌梗塞以及肝纤维化)以及糖尿病性视网膜病。呼吸道病况、或呼吸道肿瘤在某些实施方案中可能不是由本发明所治疗的病况。

[0069] 本发明的许多化合物是1,3-二甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮或1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘌呤以及相关化合物。这些化合物的结构通式是如之前所定义的结构(I)。在这一定义中,以下可能适用。

[0070] 烷基可以是直链的或可以是支链的。它们可以是C₁至C₁₂或可以是多于C₁₂。它们可以例如是C₁至C₆、C₁至C₃、C₃至C₆或C₆至C₁₂,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、辛基、异辛基、癸基或十二烷基。在某些情况下,它们可以含有环状结构。因此,它们可以例如是或可以含有环己基、甲基环己基、异丙基环戊基、环丁基乙基等。在某些实施方案中,它们不是笼形结构,如金刚烷基。

[0071] 芳基可以是同芳族的。它们可以是苯型的。它们可以是单环的、双环的或多环的(即含有多于2个环)。它们可以包含稠合的和/或未稠合的环。除非另外说明,否则它们可以具有任何合适的取代型式,例如邻位、间位、对位。除非有所说明,否则它们可以具有任何适当数目的取代基(例如单环芳族基团可以具有1至5个取代基,稠合双环芳族基团可以具有1至7个取代基等)。

[0072] 杂芳基可以具有1个杂原子,或可以具有2个、3个或4个杂原子或在一些情况下具有多于4个杂原子。一个或多个杂原子通常(独立地)选自N、S以及O,然而,在一些情况下,可以存在其它杂原子。除非杂芳基是双环或多环的,否则它们通常具有5个或6个环原子。除非另外说明,否则它们可以具有任何合适的取代型式并且可以具有任何适当数目的取代基。杂芳基可以是单环的或双环的或多环的。稠环可以各自是杂芳环或同芳环,前提条件是至少一个是杂芳基。

[0073] 除非另外说明,否则非芳环可以是碳环或可以含有一个或多个杂原子,例如1个、2个、3个或4个杂原子。每一个杂原子可以独立地是N、S或O,或某种其它杂原子。环可以具有4个至8个环原子,通常5个或6个。合适的实例包括哌嗪基环和吗啉基环。在一些实施方案中,结构(I)中的基团Cy可以是这样的环的实例。

[0074] 术语“任选取代的”表示可能存在一个或多个取代基或可能不存在取代基。在上述基团(烷基、芳基、杂芳基、非芳环)上可能存在或可能不存在取代基。在基团上可以存在0个、1个、2个、3个或4个或4个或更多个取代基,如由所述基团的结构所决定。可能的取代基包括卤素(例如氟、氯或溴)、烷基、烷氧基(即O-烷基,其中烷基如上文所定义)、芳氧基(即O-芳基,其中芳基如上文所定义)、酯、酰胺或磺酸酯基(即CO₂R、CONHR、SO₃R,其中R是如上文所定义的烷基),然而除此之外或作为另外一种选择,可以存在其它取代基。在显示出取代基的情况下,术语“任选取代的”表明未示的另外的取代基的可能性。因此,例如在结构I中,当说明Ar是“任选取代的”时,这表明除Cy和NR⁵之外的另外的取代基的可能性,但是并不表明Cy或NR⁵可能不存在的可能性。因此,例如,在说明Ar是“二取代的”芳环的情况下,这应当被视作意指在环上仅存在两个取代基,即没有除Cy和酰胺氮以外的另外的取代基。举例来说,化合物1中的1,4-亚苯基被认为是“二取代的”。

[0075] 在结构(I)和(II)中,n可以是1至5。它可以是1至3。它可以是1、2、3、4或5中的任一

个。取代基D可以是H、卤素、烷基、环烷基、芳基、或二烷基氨基,每一个(除H和卤素以外)均是任选地被取代的。实例包括氢、氯、溴、甲基、乙基、丙基、环丙基、苯基、三氟甲基、二甲氨基、N-哌啶基、N-哌嗪基、N-甲基-N'-哌嗪基等。在许多实施方案中,n是1。

[0076] 在一些情况下,取代基 R^3 和 R^4 是相同的,并且在其它情况下,它们是不同的。如果它们是不同的,那么它们在它们所连接的碳原子处产生立体化学。一般来说,在该碳处(或在每一个碳处)的立体化学可以是(S)型或(R)型。在其中n是1并且 R^3 和 R^4 中的一个H并且另一个是烷基的具体实施例中,优选的立体化学如结构(II)中所示,其中Me表示烷基。在所述烷基是甲基的情况下,这一立体化学是特别优选的。

[0077] 结构(I)中的基团Ar的实例包括1,4-亚苯基、2,5-吡啶二基、3,6-哒嗪二基、2,5-吡嗪二基、2,5-噻吩二基、2,4-噻吩二基、2,5-呋喃二基、2,4-呋喃二基等。结构(I)中的基团Cy的实例包括苯基、噻唑-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-1-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-4-基、N-咪唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基、N-吗啉基或N'取代的N-哌嗪基。哌嗪基取代基的N'位置上的合适的取代基包括 $-C(=O)X$,其中X是叔丁氧基、新戊基、甲基、苯基、对氯苯基、苄基、 α,α -二氟苄基、氯苄基、氟苄基等。

[0078] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是相同的。它们这两者均可以是甲基。它们这两者均可以是乙基。在后一种情况下,Ar可以是1,4-亚苯基并且Cy可以是噻吩-3-基。

[0079] 在一些实施方案中,D是H。在其它实施方案中,D是甲基、环丙基、三氟甲基、苯基、二甲氨基、吗啉-N-基、噻吩-3-基或溴。如果D不是H(例如是甲基、环丙基、三氟甲基、苯基、二甲氨基、吗啉-N-基、噻吩-3-基或溴),那么Ar可以是1,4-亚苯基并且Cy可以是噻吩-3-基。

[0080] 在一些实施方案中,n是1并且在其它实施方案中,它是2或3。如果n是2或3,那么Ar可以是1,4-亚苯基并且Cy可以是噻吩-3-基或噻唑-2-基。

[0081] 在一些实施方案中, R^3 和 R^4 这两者均是H或这两者均是甲基。在其它实施方案中,一个是H并且另一个是甲基或乙基。如果它们这两者不都是H,那么Ar可以是1,4-亚苯基。或者,如果它们这两者不都是H,那么Ar是1,4-亚苯基或Cy是苯基或噻唑-2-基。

[0082] 在一些实施方案中, R^5 是H。

[0083] 在一些实施方案中,Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基或噻唑-2-基。在具体实施方案中,Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基。

[0084] 在一个具体的实施方案中, R^1 和 R^2 这两者均是Me,D是H,n是1并且 R^3 和 R^4 这两者均是H。在这个实施方案中,优选的是,如果Ar是1,4-亚苯基,那么Cy不是噻吩-3-基。在这个实施方案的一个变化方案中, R^1 和 R^2 这两者不都是甲基,或D不是H,或n不是1,或 R^3 和 R^4 这两者不都是H(任选地,这些中的多于一个,并且在特定的情况下,全部均适用)并且Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基或噻唑-2-基(任选地,Ar是1,4-亚苯基并且Cy是噻吩-3-基)。

[0085] 在一些实施方案中,如下文所限定的化合物7、13、27、28、39、42、43、44、58、65、71、80以及83中的任何一种或多种,任选地全部可以被排除在本发明的范围之外。在一些实施方案中,化合物8、12、55以及85中的任何一种或多种,任选地全部也可以被排除。

[0086] 在一些实施方案中,Ar和Cy这两者不都是是任选取代的苯环。在一些实施方案中,Ar和Cy中的至少一个是杂芳族的或非芳族的。在一些实施方案中,Ar和Cy中的至少一个是

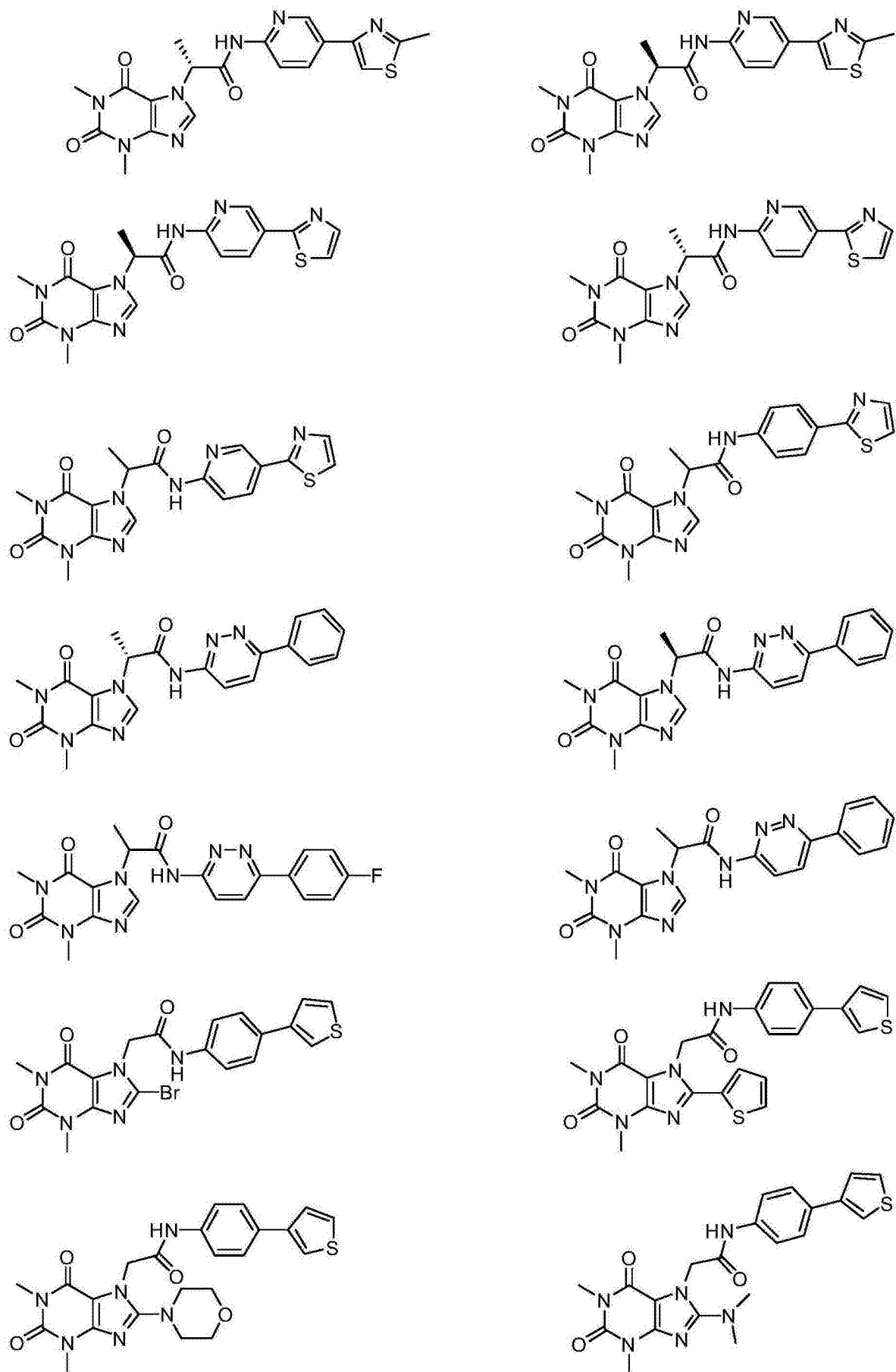
杂芳族的。

[0087] 在一些实施方案中,如果Ar是1,4-亚苯基或2,5-吡啶基,那么Cy具有不多于1个环氮原子。在其它实施方案中,如果Ar是5元环,那么它不是噻唑二基。在另外的其它实施方案中,如果Ar是5元环,那么它可以是噻吩二基,例如噻吩-2,4-二基。在本说明书的上下文中,提到“如果A,则B”时,应当被视作表明A并非如此或A和B这两者均是如此的可能性。因此举例来说,语句“如果Ar是5元环,那么它可以是噻吩二基”可以被视作意指Ar不是5元环,或者Ar是噻吩二基环。在这样的情况下,Ar可以是例如吡啶二基环,但不能是呋喃二基环。

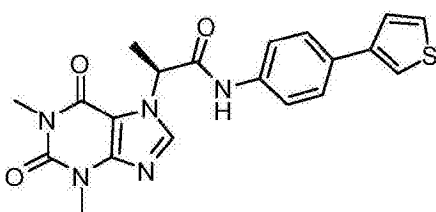
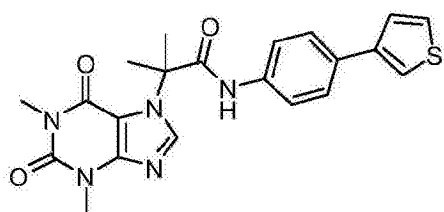
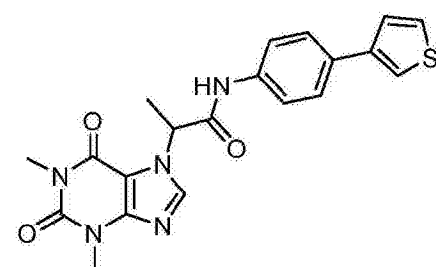
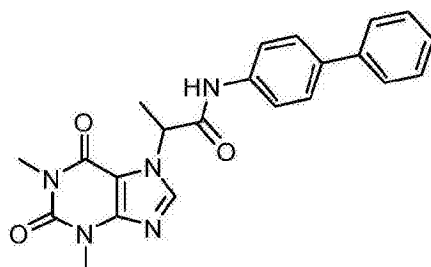
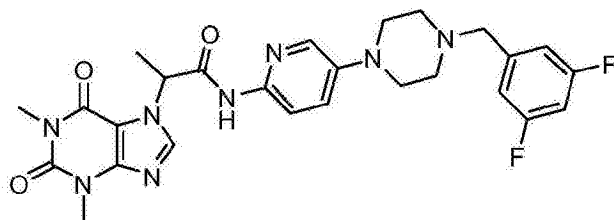
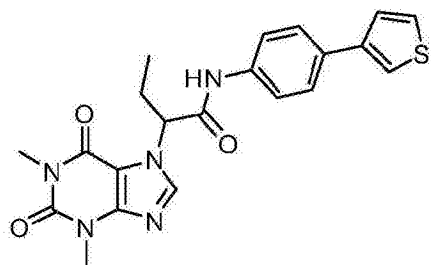
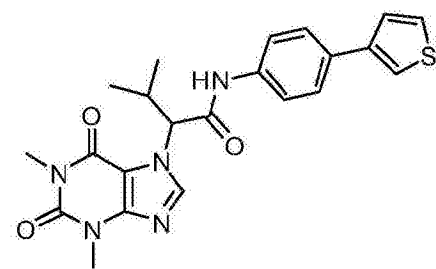
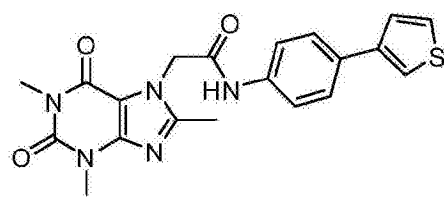
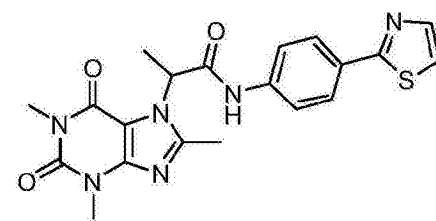
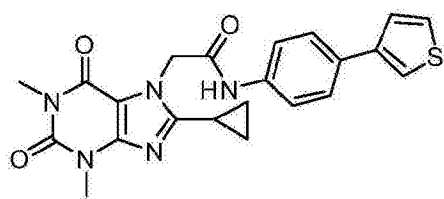
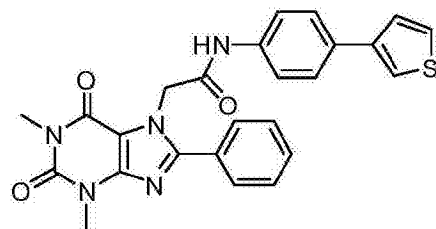
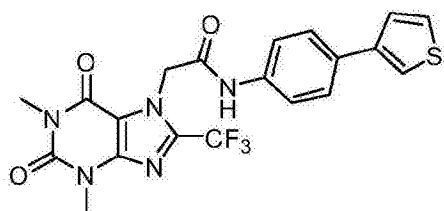
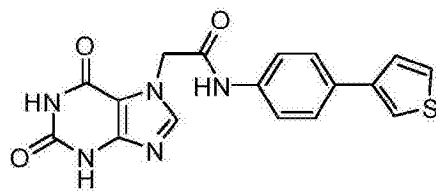
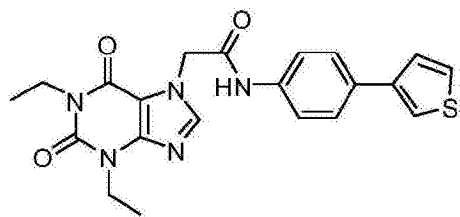
[0088] 应当了解的是,上文在各种实施方案中所阐述的限制中的许多(虽然并非全部)可以被共同组合使用,并且在它们是可行的情况下,本发明明确地涵盖这些组合。

[0089] 本发明的化合物的具体(但非限制性)实施例示于下文中:

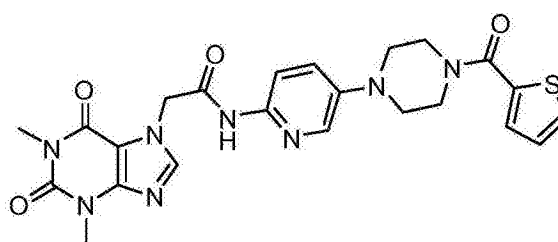
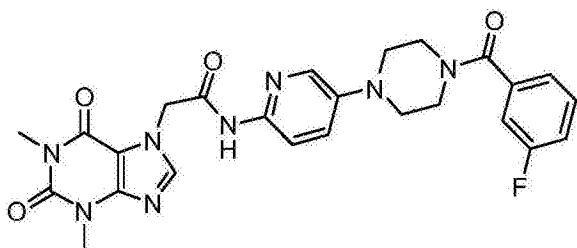
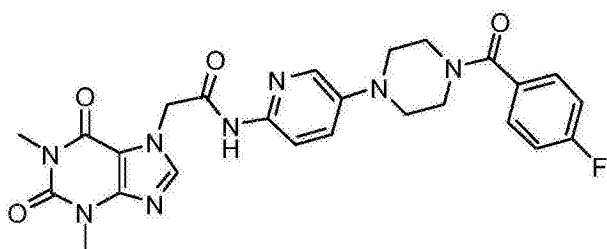
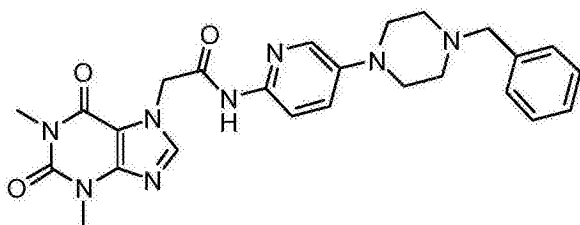
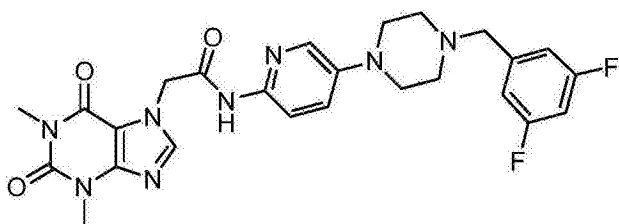
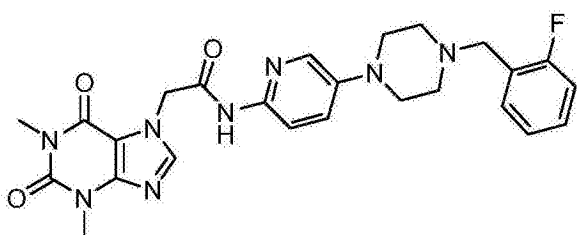
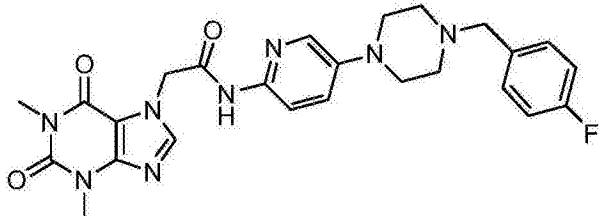
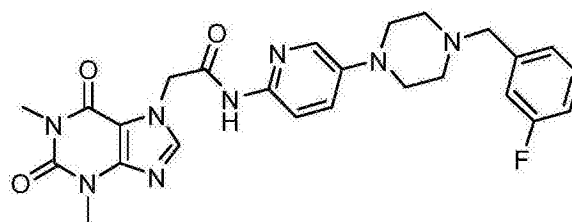
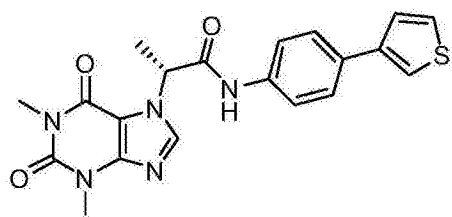
[0090]



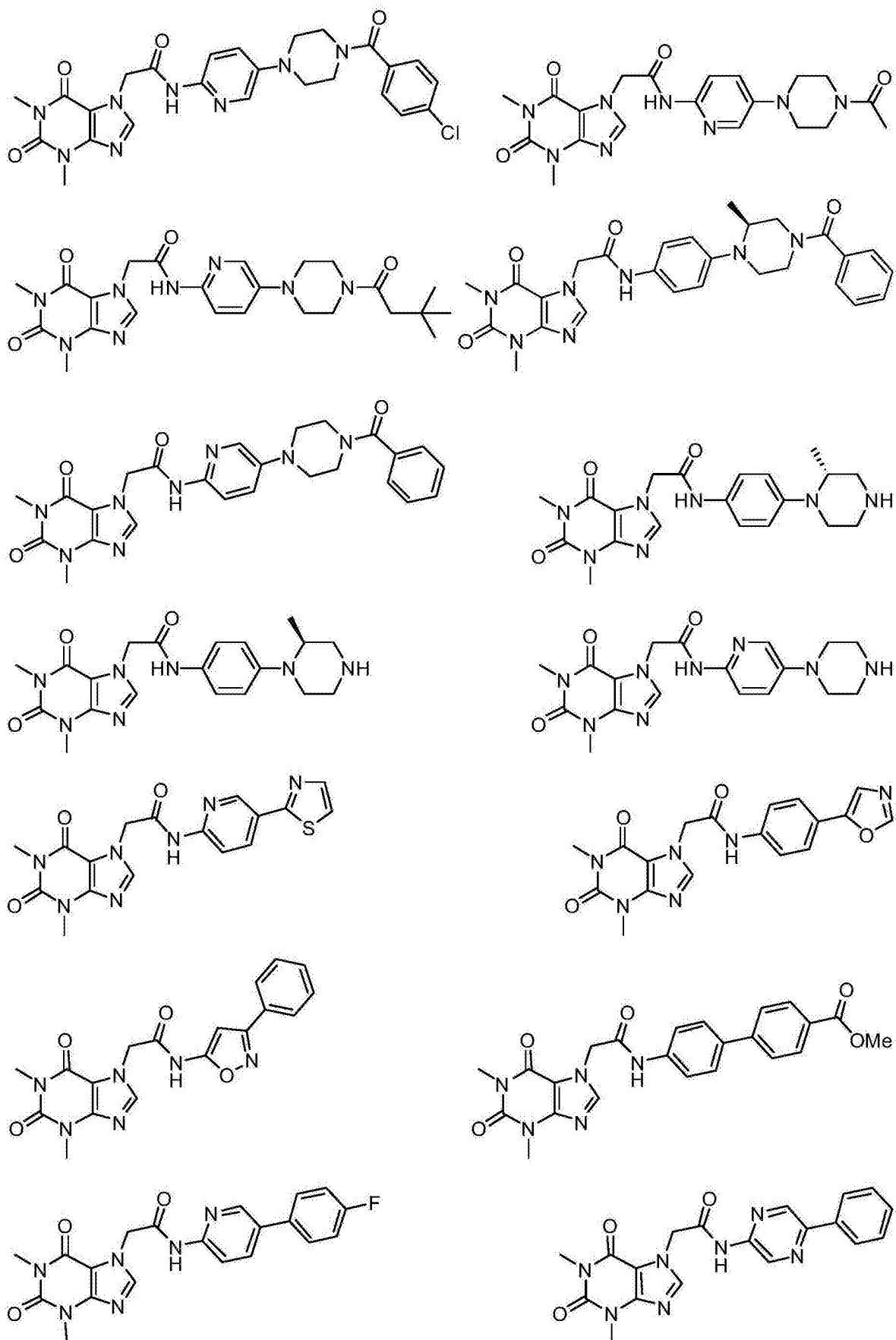
[0091]



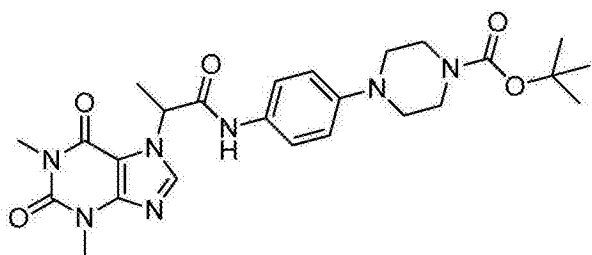
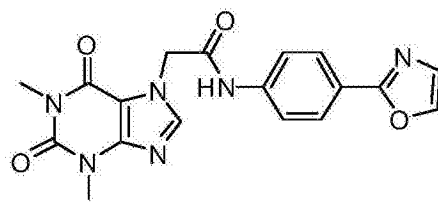
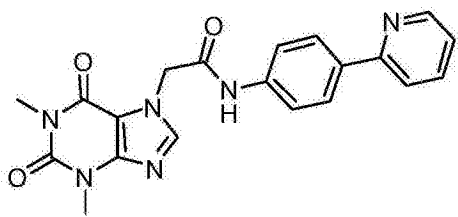
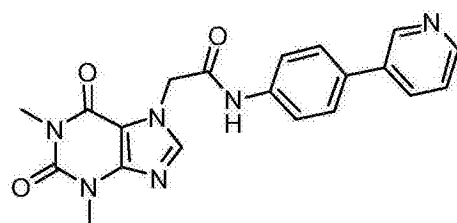
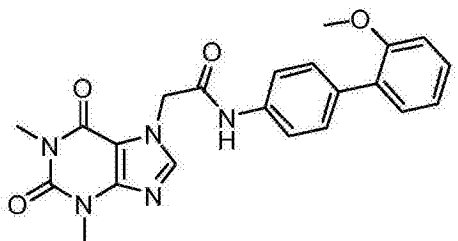
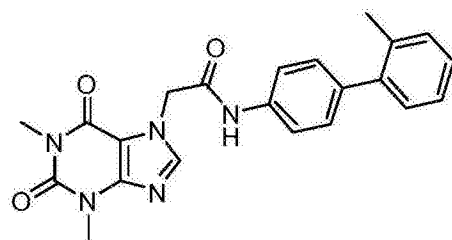
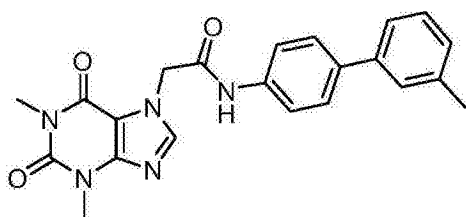
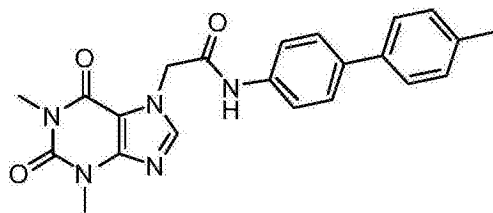
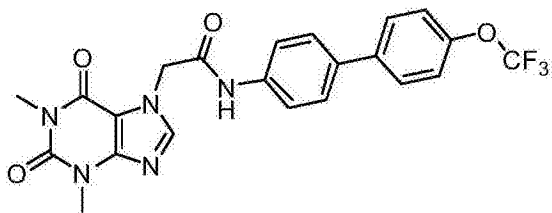
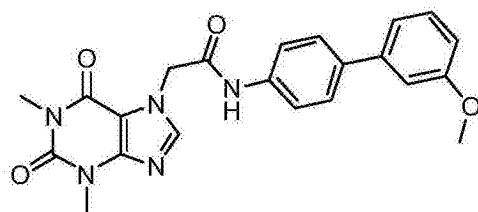
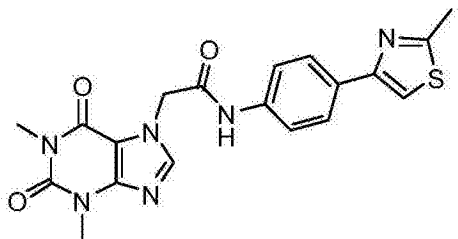
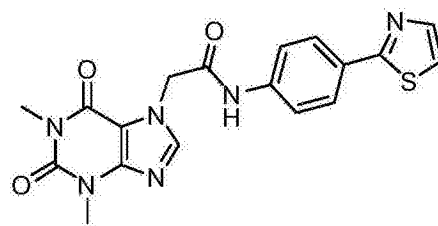
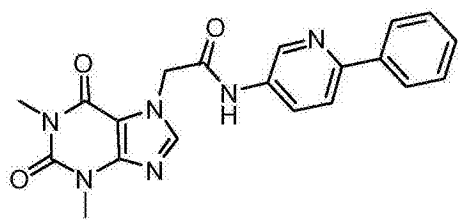
[0092]



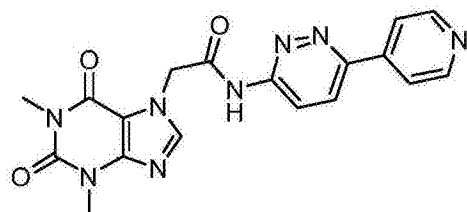
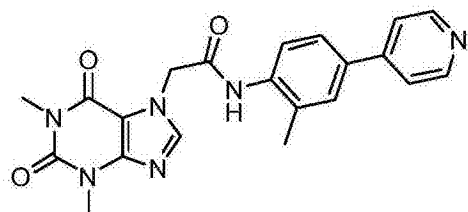
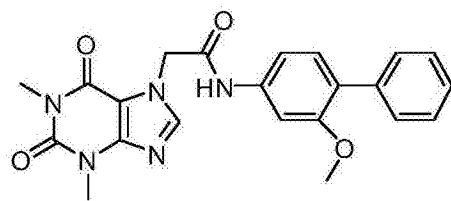
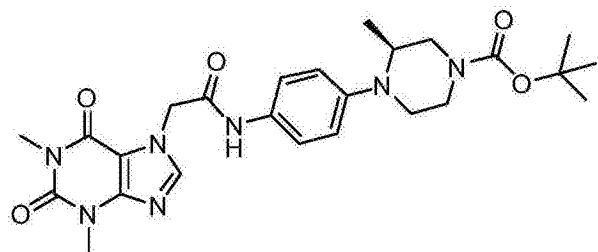
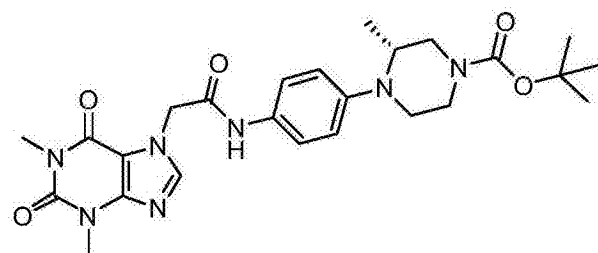
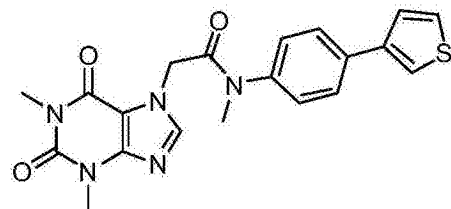
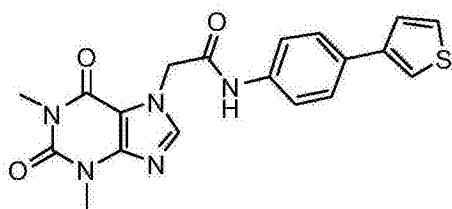
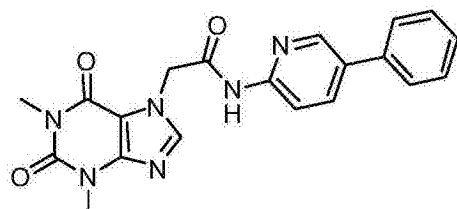
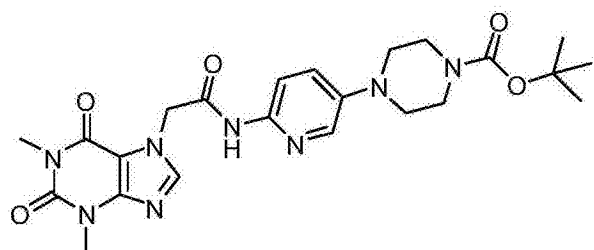
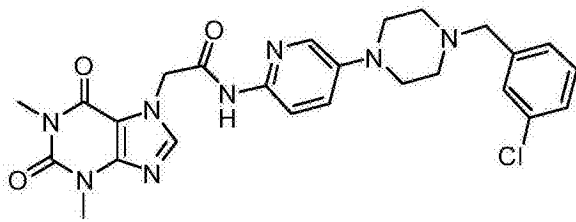
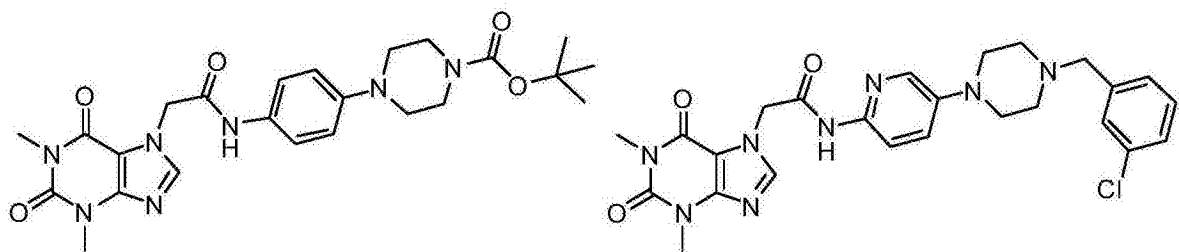
[0093]



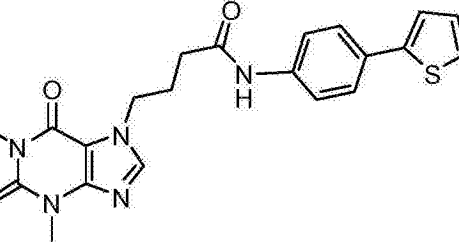
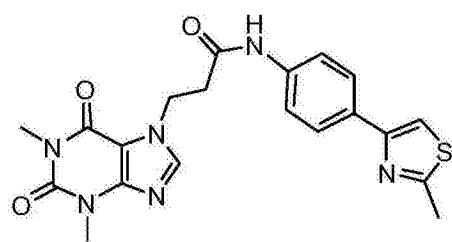
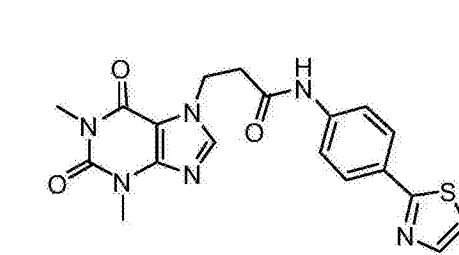
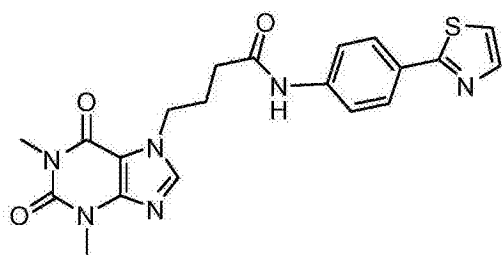
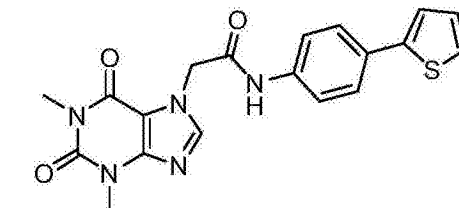
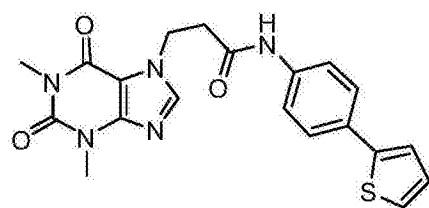
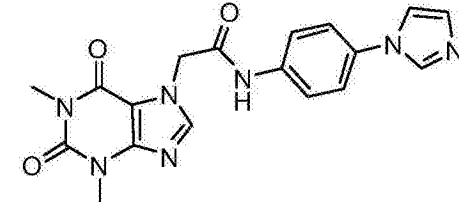
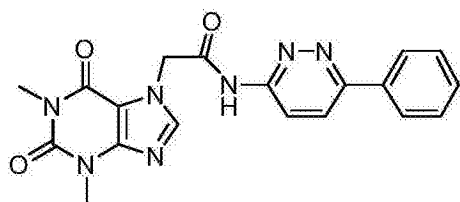
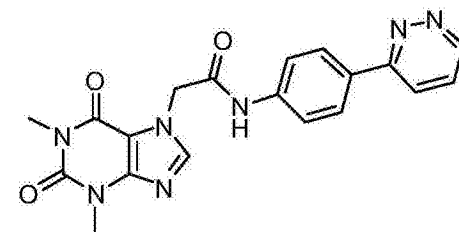
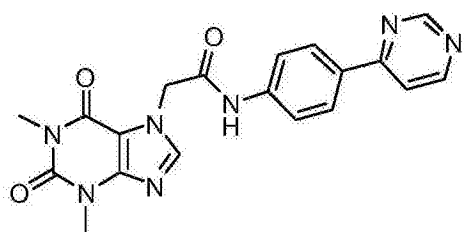
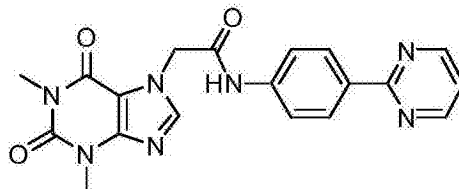
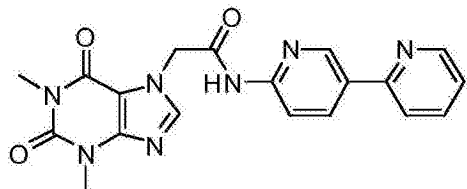
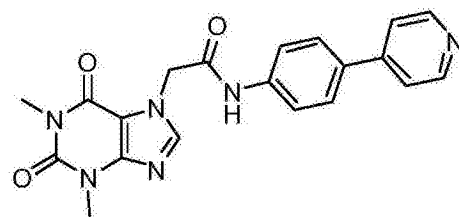
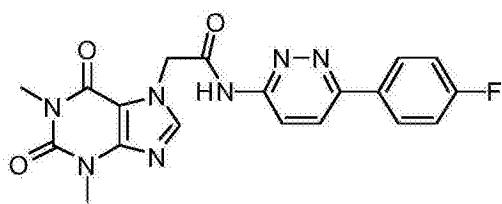
[0094]



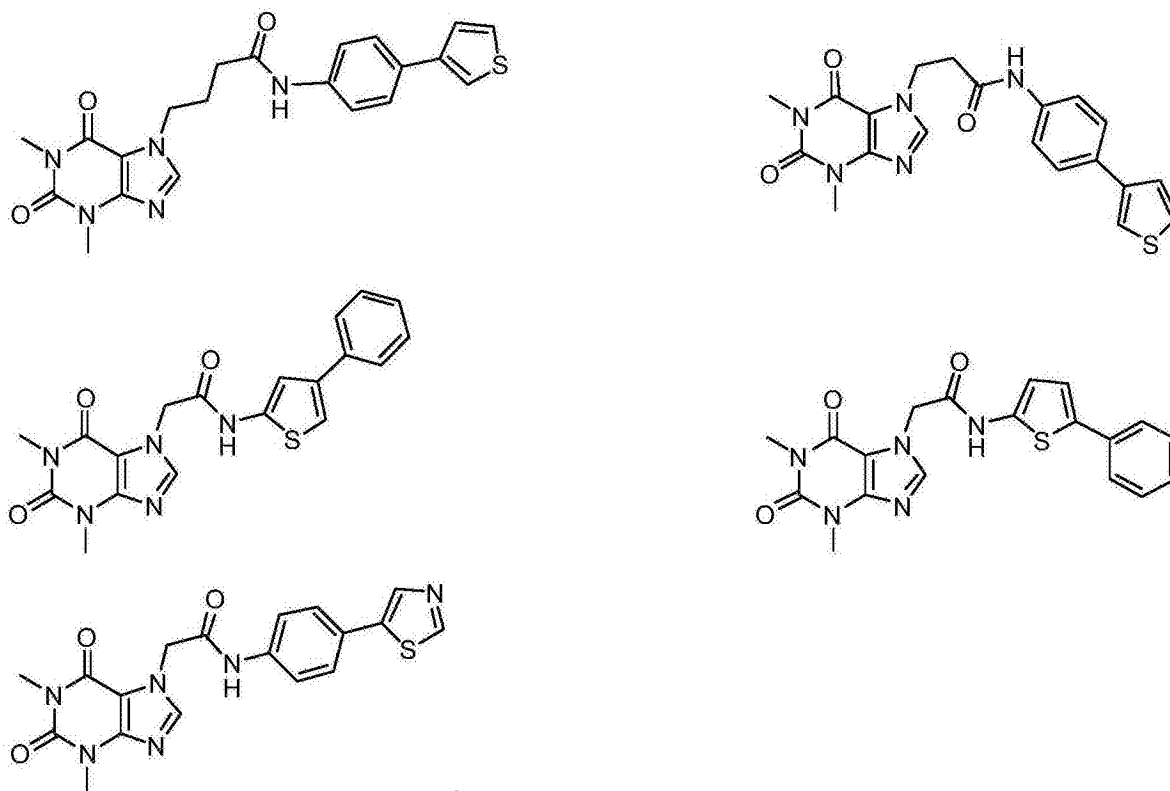
[0095]



[0096]



[0097]



[0098] 本发明的化合物可以具有小于约10微摩尔/升的针对STF3A的 IC_{50} 。所述 IC_{50} 可以小于约5微摩尔/升、2微摩尔/升、1微摩尔/升、0.5微摩尔/升、0.2微摩尔/升或0.1微摩尔/升。它可以是约0.01微摩尔/升至约10微摩尔/升,或约0.01微摩尔/升至5微摩尔/升、0.01微摩尔/升至1微摩尔/升、0.01微摩尔/升至0.5微摩尔/升、0.01微摩尔/升至0.1微摩尔/升、0.01微摩尔/升至0.05微摩尔/升、0.1微摩尔/升至5微摩尔/升、0.1微摩尔/升至1微摩尔/升、0.1微摩尔/升至0.5微摩尔/升、0.1微摩尔/升至10微摩尔/升、0.5微摩尔/升至10微摩尔/升、1微摩尔/升至5微摩尔/升或0.1微摩尔/升至0.5微摩尔/升,例如约0.01微摩尔/升、0.02微摩尔/升、0.03微摩尔/升、0.04微摩尔/升、0.05微摩尔/升、0.1微摩尔/升、0.2微摩尔/升、0.3微摩尔/升、0.4微摩尔/升、0.5微摩尔/升、0.6微摩尔/升、0.7微摩尔/升、0.8微摩尔/升、0.9微摩尔/升、1微摩尔/升、2微摩尔/升、3微摩尔/升、4微摩尔/升、5微摩尔/升、6微摩尔/升、7微摩尔/升、8微摩尔/升、9微摩尔/升、或10微摩尔/升。用于测试 IC_{50} 的合适的方法如下:将于75 μ l培养基中的约5000个细胞接种到黑色96孔板的每一个孔中并且在37 $^{\circ}$ C孵育过夜。然后将25 μ l的连续稀释的化合物添加到细胞中,从而得到最终浓度。在处理1天之后,将100 μ l的发光细胞活力测定试剂添加到每一个孔中并且在室温孵育10分钟。然后测量发光以确定 IC_{50} 。

[0099] 所述化合物可以使得它不调节或不抑制TRPA1。它可能在约10微摩尔/升或约5微摩尔/升或约2微摩尔/升或约1微摩尔/升的 IC_{50} 不抑制TRPA1。它可以是非TRPA1抑制剂。术语“不抑制”在这种背景下可以指的是在指定的浓度下小于约10%或小于约5%、2%或1%的抑制。

[0100] 本发明的化合物在PA-1畸胎癌细胞和/或HPAF-II胰腺腺癌细胞中在约2微摩尔/升的浓度下4小时之后可以将辅助受体LRP6的磷酸化抑制大于约40%。在这种背景下,抑制40%表明在4小时之后磷酸化的LRP6的浓度比没有添加抑制性化合物的对照低40%。在指

定条件下的抑制可以大于约40%、或大于约45%、50%或55%，并且可以是例如约40%、45%、50%、55%或60%。所述抑制可以使用以下浓度实现：小于约3微摩尔/升、或小于约2微摩尔/升、1微摩尔/升、0.5微摩尔/升、0.2微摩尔/升、0.1微摩尔/升或0.05微摩尔/升、或约0.003微摩尔/升至2微摩尔/升、或约0.003微摩尔/升至1.5微摩尔/升、0.003微摩尔/升至1微摩尔/升、0.003微摩尔/升至0.5微摩尔/升、0.003微摩尔/升至0.2微摩尔/升、0.003微摩尔/升至0.1微摩尔/升、0.003微摩尔/升至0.05微摩尔/升、0.003微摩尔/升至0.01微摩尔/升、0.01微摩尔/升至2微摩尔/升、0.1微摩尔/升至2微摩尔/升、1微摩尔/升至2微摩尔/升、0.01微摩尔/升至0.1微摩尔/升、0.01微摩尔/升至1微摩尔/升、0.01微摩尔/升至0.1微摩尔/升以及0.05微摩尔/升或0.005微摩尔/升至0.5微摩尔/升的浓度，例如约0.003微摩尔/升、0.005微摩尔/升、0.01微摩尔/升、0.002微摩尔/升、0.05微摩尔/升、0.1微摩尔/升、0.2微摩尔/升、0.5微摩尔/升、1微摩尔/升、1.5微摩尔/升或2微摩尔/升的浓度。

[0101] 可以如随本文所提供的实施例中所举例说明来制备本发明的化合物。常用的方法包括使1,3-二甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮(或合适的衍生物，如酰氯)与胺 $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}-\text{Cy}$ (或在Ar或Cy具有除 NH_2 以外的反应性取代基的情况下，其受保护的衍生物)偶合。可以在合适的胺，通常是叔胺，如HATU和/或三乙胺存在下进行这一反应。

[0102] 本发明特别涵盖了2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺的游离碱的无水形式、含有这种游离碱的无水形式的药物组合物、以及使用所述游离碱的无水形式治疗某些医学病况的方法。这种化合物在本文被标记为化合物5。

[0103] 在适用于按比例扩大和cGMP生产以及最终用于临床和商业用途的呈固态形式的药物的开发中，针对所关注的靶标的可接受水平的药物活性只是必须被考虑的重要变量之一。举例来说，在药物组合物的配制中，至关重要的是，药物活性物质呈可以在商业制造过程中被可靠地再现并且稳固到足以经受住所述药物活性物质所暴露的条件形式。

[0104] 在制造意义上，重要的是，在商业制造期间，药物活性物质的制造过程使得在使用相同的制造条件时再现相同的材料。此外，期望的是，药物活性物质以固体形式存在，其中制造条件的微小的变化不会导致所产生的药物活性物质的固体形式发生重大变化。举例来说，重要的是，所述制造过程在可靠的基础上产生具有相同结晶特性的材料并且还产生具有相同水合水平的材料。

[0105] 此外，重要的是，药物活性物质在降解、吸湿性以及它向固体形式的后续变化方面是稳定的。这对于有助于将药物活性成分并入到药物制剂中来说是重要的。如果药物活性物质在它吸收水(缓慢地或随时间推移)的意义上具有吸湿性(“粘性”)，那么几乎不可能可靠地将所述药物活性物质配制成药物，这是因为被添加以提供相同剂量的物质的量将根据水合度而存在很大差异。此外，水合或固体形式(“多晶型”)的变化可以导致诸如溶解度或溶解速率的物理化学特性发生变化，这可能进而导致患者的口服吸收不一致。

[0106] 因此，药物活性剂的化学稳定性、固态稳定性、以及“保存期”是非常重要的因素。在理想状况下，药物活性剂以及含有它的任何组合物应当能够在相当长的时间段内被有效储存，而没有表现出活性组分的物理化学特征方面的显著变化，如它的活性、水分含量、溶解度特征、固体形式等。

[0107] 对于2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒

嗪-3-基)乙酰胺,对游离碱(优选的化学形式)进行最初的研究,并且表明多晶型是普遍的,发现所述化合物采用多于一种晶形,这取决于制造条件。此外,观测到水分含量在批与批之间不同。

[0108] 因此,本申请的发明人已经制备了2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺的单一多晶型物,所述多晶型物克服或改善了上述所发现的问题中的一个或多个。

[0109] 本发明因此涵盖了2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-n-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺的游离碱的无水形式(非水合的单一多晶型物)。

[0110] 所述无水游离碱可以是结晶的。所述结晶的无水游离碱在X射线衍射时在 $22.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 处的 2θ 标度上显示出峰。它还在X射线衍射时在 $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 处的 2θ 标度上显示出峰。具体来说,它在X射线衍射时在选自以下各项组成的组的 2θ 标度上显示出至少四个峰: $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 以及 $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 。确切地说,它在X射线衍射时在以下 2θ 标度上显示出峰: $5.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 和 $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $16.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $19.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $20.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $24.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $27.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $27.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $29.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $31.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 以及 $32.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 。

[0111] 本发明还涵盖了一种药物组合物,所述药物组合物包含如上文所述的无水游离碱。它还涵盖了一种治疗或预防增殖性病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明的无水游离碱。在一些实施方案中,所述增殖性病症是癌症。它进一步涵盖了本发明的无水游离碱用于治疗诸如癌症的增殖性病症的用途。它进一步涵盖了本发明的无水游离碱用于制造用于治疗增殖性病症的药物的用途。在一些实施方案中,所述增殖性病症是癌症。

[0112] 本文还公开了用于调节Wnt活性,任选地用于治疗与Wnt通路活性相关的疾病或病况的组合物。这些包含如上文所限定的结构I的化合物以及一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

[0113] 本发明的调节剂和抑制剂化合物和药剂可以组合物的形式治疗性或预防性施用。在治疗应用中,向已经患有疾病的患者以足以治愈或至少部分地抑制疾病和它的并发症的量施用组合物。所述组合物应当提供足以有效治疗所述患者的量的化合物或药剂。

[0114] 用于任何特定患者的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括:所治疗的病症和所述病症的严重程度;所用的化合物或药剂的活性;所用的组合物;患者的年龄、体重、一般健康情况、性别以及饮食;施用时间;施用途径;药剂或化合物的吸收(sequestration)速率;治疗的持续时间;与治疗组合或同时使用的药物、以及医学中公知的其它相关因素。

[0115] 本领域技术人员将能够通过常规的实验确定将为治疗适用疾病所需的药剂或化合物的有效无毒量。

[0116] 一般来说,有效剂量预期在每24小时每公斤体重约0.0001mg至约1000mg的范围;通常,每24小时每公斤体重约0.001mg至约750mg;每24小时每公斤体重约0.01mg至约500mg;每24小时每公斤体重约0.1mg至约500mg;每24小时每公斤体重约0.1mg至约250mg;每24小时每公斤体重约1.0mg至约250mg。更通常,有效剂量范围预期是在范围每24小时每

公斤体重约1.0mg至约200mg;每24小时每公斤体重约1.0mg至约100mg;每24小时每公斤体重约1.0mg至约50mg;每24小时每公斤体重约1.0mg至约25mg;每24小时每公斤体重约5.0mg至约50mg;每24小时每公斤体重约5.0mg至约20mg;每24小时每公斤体重约5.0mg至约15mg。

[0117] 或者,有效剂量可以是最多约500mg/m²。一般来说,有效剂量预期在约25mg/m²至约500mg/m²的范围,优选地约25mg/m²至约350mg/m²,更优选地约25mg/m²至约300mg/m²,仍更优选地约25mg/m²至约250mg/m²,甚至更优选地约50mg/m²至约250mg/m²,并且仍甚至更优选地约75mg/m²至约150mg/m²。

[0118] 通常,在治疗应用中,治疗通常将持续疾病状态的持续时间。

[0119] 此外,对本领域的普通技术人员来说将是显而易见的是,单个剂量的最佳量和间隔时间将由所治疗的疾病状态的性质和程度、施用形式、途径和部位、以及所治疗的特定个体的性质决定。此外,可以通过常规技术确定这些最佳条件。

[0120] 还对本领域的普通技术人员来说将是显而易见的是,最佳治疗过程,如在限定的天数内每天给予的组合物的剂量数目可以由本领域技术人员使用常规的治疗过程确定测试来确定。

[0121] 一般来说,合适的组合物可以根据本领域的普通技术人员已知的方法来制备并且因此可以包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或佐剂。

[0122] 这些组合物可以通过标准途径来施用。一般来说,可以通过肠胃外(例如静脉内、脊柱内、皮下或肌内)途径、口服途径或局部途径施用所述组合物。更优选地,通过肠胃外途径进行施用。

[0123] 载体、稀释剂以及佐剂必须在与所述组合物的其它成分相容方面是“可接受的”并且对其接受体无害的。

[0124] 药学上可接受的载体或稀释剂的实例是软化水或蒸馏水;盐水溶液;基于植物的油类,如花生油、红花油、橄榄油、棉籽油、玉米油、芝麻油、落花生油或椰子油;有机硅油,包括聚硅氧烷,如甲基聚硅氧烷、苯基聚硅氧烷以及甲基苯基聚硅氧烷;挥发性有机硅;矿物油,如液体石蜡、软石蜡或角鲨烷;纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羟丙基甲基纤维素;低级烷醇,例如乙醇或异丙醇;低级芳烷醇;低级聚亚烷基二醇或低级亚烷基二醇,例如聚乙二醇、聚丙二醇、乙二醇、丙二醇、1,3-丁二醇或甘油;脂肪酸酯,如棕榈酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯或油酸乙酯;聚乙烯吡咯烷酮;琼脂;角叉菜胶;黄蓍胶或阿拉伯树胶、以及石油凝胶。通常,一种或多种载体将形成所述组合物的10重量%至99.9重量%。

[0125] 本发明的组合物可以呈适合于通过注射施用的形式、适合于口服摄取的制剂的形式(如胶囊、片剂、囊片、酏剂)、适合于通过吸入(如通过鼻内吸入或口腔吸入)施用的气溶胶形式、适合于肠胃外施用(即皮下注射、肌内注射或静脉内注射)的形式。

[0126] 对于以可注射的溶液或悬浮液形式施用,无毒的肠胃外可接受的稀释剂或载体可以包括林格氏溶液(Ringer's solution)、等渗盐水、磷酸盐缓冲盐水、乙醇以及1,2-丙二醇。

[0127] 用于口服使用的合适的载体、稀释剂、赋形剂以及佐剂的一些实例包括花生油、液体石蜡、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、藻酸钠、阿拉伯树胶、黄蓍胶、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、明胶以及卵磷脂。此外,这些口服制剂可以含有合适的调味剂和着色剂。当以胶

囊形式使用时,所述胶囊可以包被有诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延迟崩解的化合物。

[0128] 佐剂通常包括软化剂、乳化剂、增稠剂、防腐剂、杀细菌剂以及缓冲剂。

[0129] 用于口服施用的固体形式可以含有在人类和兽医学药物实施中可接受的粘合剂、甜味剂、崩解剂、稀释剂、调味剂、包衣剂、防腐剂、润滑剂和/或时间延迟剂。合适的粘合剂包括阿拉伯树胶、明胶、玉米淀粉、黄蓍胶、藻酸钠、羧甲基纤维素或聚乙二醇。合适的甜味剂包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、阿斯巴甜糖或糖精。合适的崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、瓜尔胶、黄原胶、膨润土、藻酸或琼脂。合适的稀释剂包括乳糖、山梨糖醇、甘露醇、右旋糖、高岭土、纤维素、碳酸钙、硅酸钙或磷酸二钙。合适的调味剂包括胡椒薄荷油、冬青油、樱桃、橙子或覆盆子调味剂。合适的包衣剂包括丙烯酸和/或甲基丙烯酸和/或它们的酯的聚合物或共聚物、蜡、脂肪醇、玉米醇溶蛋白、虫胶或麸质。合适的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或亚硫酸氢钠。合适的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸钠、氯化钠或滑石粉。合适的时间延迟剂包括单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0130] 除了上述试剂之外,用于口服施用的液体形式还可以含有液体载体。合适的液体载体包括水;油类,如橄榄油、花生油、芝麻油、葵花籽油、红花油、落花生油、椰子油;液体石蜡、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、乙醇、丙醇、异丙醇、甘油、脂肪醇、甘油三酯或其混合物。

[0131] 用于口服施用的悬浮液可以进一步包含分散剂和/或助悬剂。合适的助悬剂包括羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠或乙酰基醇。合适的分散剂包括卵磷脂、诸如硬脂酸的脂肪酸的聚氧乙烯酯、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯或二油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇单硬脂酸酯或二硬脂酸酯、或聚氧乙烯山梨糖醇单月桂酸酯或二月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯或二油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯或二硬脂酸酯、或聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯或二月桂酸酯等。

[0132] 用于口服施用的乳液可以进一步包含一种或多种乳化剂。合适的乳化剂包括如上文所举例说明的分散剂或天然树胶,如瓜尔胶、阿拉伯树胶或黄蓍胶。

[0133] 用于制备可肠胃外施用的组合物的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的并且更详细地描述于例如Remington's Pharmaceutical Science(《雷明顿药物科学》),第15版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.中,该出版物在此以引用的方式并入本文。

[0134] 所述组合物可以包含任何合适的表面活性剂,如阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂或非离子表面活性剂,如脱水山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物。还可以包括助悬剂,如天然树胶、纤维素衍生物或无机材料,如硅质二氧化硅、以及其它成分,如羊毛脂。

[0135] 所述组合物还可以脂质体的形式被施用。脂质体一般衍生自磷脂或其它脂质物质,并且是由分散在水性介质中的单层或多层水合液晶形成的。可以使用能够形成脂质体的任何无毒的生理学上可接受的并且可代谢的脂质。呈脂质体形式的组合物可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。形成脂质体的方法是本领域已知的,并且就此,具体参考:Prescott编著,Methods in Cell Biology(《细胞生物学方法》),第XIV卷,Academic Press,New York,N.Y.(1976),第33页及以下,该出版物的内容以引用的方式并入本文。

[0136] 口服制剂可以用一种或多种药理学上可接受的成分配制以制成具有肠溶包衣的

片剂或胶囊等。用于这些制剂的方法是本领域技术人员公知的(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(《雷明顿:药学科学和实践》),第19版(1995)Mack Publishing Company,Easton,Pa.;以引用的方式并入本文)。所述肠溶包衣可以是提高组合物或活性药物向胃肠道的特定区域的递送以提高生物利用度的肠溶包衣,如Sands等的名称为“Pharmaceutical formulations targeting specific regions of the gastrointestinal tract(靶向胃肠道的特定区域的药物制剂)”并且在2004年8月19日公开的美国专利申请公开号20040162263中所述。

[0137] 实施例

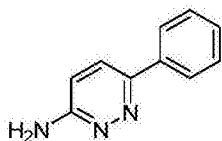
[0138] 下列实施例提供了根据本发明的化合物以及用于制备所述化合物的许多一般合成方案。已经用具体实施例说明了每一种合成方案,并且之后的实施例可以通过该相同的一般方法制得。本领域技术人员将容易了解每一种合成方案的所说明的实施例所需的变化以制备其它相关化合物。

[0139] 胺的合成

[0140] 铃木法(Suzuki Method)A:用氩气将经过搅拌的芳基卤(1当量)、硼酸(1.5当量)以及碳酸钠(2当量)于甲苯(0.08M)和水(0.32M)中的溶液脱气15分钟。将四(三苯基膦)钯(0)(0.05当量)添加到反应混合物中并且将反应混合物加热到回流,持续16小时。在起始物质耗完之后,将反应混合物浓缩并且将水添加到反应混合物中并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化以得到纯化产物。

[0141] 6-苯基吡嗪-3-胺的合成。

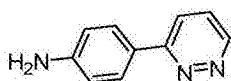
[0142]



[0143] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):7.96-7.94(d,J=8Hz,2H),7.82-7.80(d,J=9.2Hz,1H),7.48-7.35(m,3H),6.86-6.84(m,1H),6.64(br s,2H)。LC-MS:m/z 172.0(M+H),具有82%的纯度。

[0144] 4-(吡嗪-3-基)苯胺的合成。

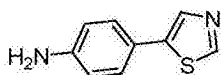
[0145]



[0146] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.01-9.0(d,J=4.4Hz,1H),8.01-7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.88-7.86(d,J=7.9Hz,2H),7.62-7.60(m,1H),6.68-6.66(d,J=8.0Hz,2H),5.61(s,2H)。

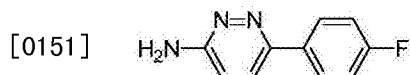
[0147] 4-(噻唑-5-基)苯胺的合成。

[0148]



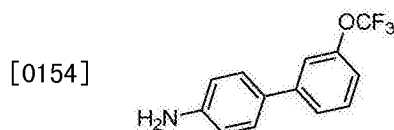
[0149] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):8.87(s,1H),8.01(s,1H),7.33-7.31(d,J=8.4Hz,2H),6.60-6.58(d,J=8.3Hz,2H),5.42(s,2H)。

[0150] 6-(4-氟苯基)吡嗪-3-胺的合成。



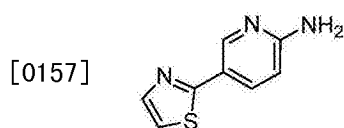
[0152] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm):8.02-7.98(m,2H),7.82(d,J=9.2Hz,1H),7.29(t,J=9.2Hz,2H),6.84(d,J=9.6Hz,1H),6.5(s,2H)。LC-MS:m/z 190(M+H),具有99%的纯度。

[0153] 3'-(三氟甲氧基)联苯-4-胺的合成。



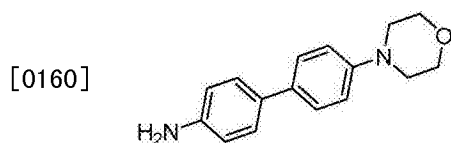
[0155] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDC1₃) δ (ppm):7.44-7.46(m,1H),7.36-7.41(m,4H),7.09-7.11(m,1H),6.74-6.77(m,2H),3.77(bs,2H)。

[0156] 5-(噻唑-2-基)吡啶-2-胺的合成。



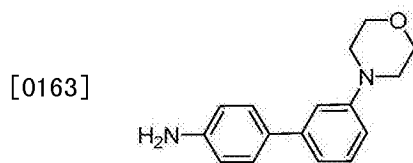
[0158] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,MeOD- d_4) δ (ppm):8.48(s,1H),7.95-7.98(m,1H),7.77(d,J=3.6Hz,1H),7.48(d,J=3.6Hz,1H),6.64-6.66(m,1H)。LC-MS:m/z 178(M+H)。

[0159] 4'-吗啉代联苯-4-胺的合成。



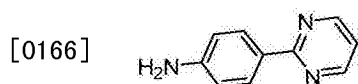
[0161] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):7.39(d,J=8.80Hz,2H),7.26(d,J=8.80Hz,2H),6.94(d,J=8.80Hz,2H),6.60(d,J=8.80Hz,2H),5.06(s,2H),3.74(t,J=4.80Hz,4H),3.09(t,J=4.80Hz,4H)。

[0162] 3'-吗啉代联苯-4-胺的合成。

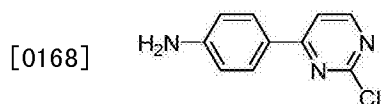


[0164] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ (ppm):7.32-7.34(m,2H),7.19-7.23(m,1H),7.03(s,1H),6.95-6.97(m,1H),6.78-6.81(m,1H),6.60-6.62(m,2H),3.74(t,J=4.80Hz,4H),3.14(t,J=4.80Hz,4H)。LC-MS:m/z 255(M+H),具有88%的纯度。

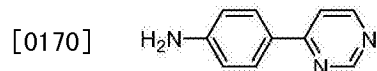
[0165] 4-(嘧啶-2-基)苯胺的合成。



[0167] 4-(2-氯嘧啶-4-基)苯胺的合成。



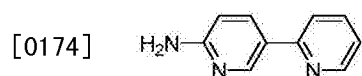
[0169] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm):8.54(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.83(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.04(s, 2H)。MS(ESI): m/z 206[M+H] $^+$ 。LC-MS:99%的纯度。



[0171] 向经过搅拌的4-(2-氯嘧啶-4-基)苯胺(1当量)于甲醇(0.1M)和10%NaOH水溶液(0.24M)中的溶液中添加10%Pd/C(20重量%)并且在氢气球压力下在室温搅拌16小时。将反应混合物经由硅藻土垫过滤并且用甲醇洗涤,在减压下浓缩滤液。使用含30%乙酸乙酯的石油醚使所得的固体重结晶,得到呈浅黄色固体状的4-(嘧啶-4-基)苯胺。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm):9.02(s, 1H), 8.62(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.81(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.79(s, 2H)。MS(ESI): m/z 172[M+H] $^+$ 。LC-MS:94%的纯度。

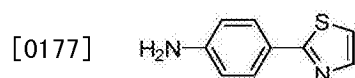
[0172] 铃木法B:在室温将芳基卤(1当量)于1,4-二噁烷(0.12M)和水(0.5M)中的溶液用对应的硼酸或硼酸酯(1.2当量)、三环己基膦(0.1当量)以及 K_3PO_4 (2当量)处理。使氮气通过反应混合物,持续15分钟。将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.1当量)添加到反应混合物中并且再脱气15分钟。将反应混合物加热到100 $^\circ\text{C}$,持续16小时。在完成之后,将反应混合物冷却到室温,添加水,用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经过无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,旋转蒸发并且在真空下干燥,得到粗产物。通过柱色谱将粗产物纯化,得到纯化产物。

[0173] 2,3'-联吡啶-6'-胺的合成。



[0175] MS(ESI): m/z 172.13[M+H] $^+$ 。

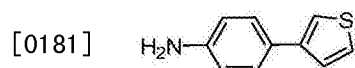
[0176] 4-(噻唑-2-基)苯胺的合成。



[0178] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm):7.77(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.8(brs, 2H)。LC-MS: m/z 175[M-H] $^-$ 。纯度:62%。

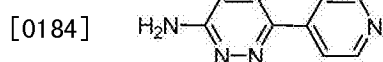
[0179] 铃木法C:在室温将经过搅拌的芳基卤(1.1当量)于1,4-二噁烷(0.7M)和水(3.5M)中的溶液用对应的硼酸或硼酸酯(1当量)和 K_2CO_3 (2.4当量)处理。使氮气通过反应混合物,持续15分钟。将 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.02当量)添加到反应混合物中并且再脱气15分钟。将反应混合物加热到100 $^\circ\text{C}$,持续4小时。在完成之后,将反应混合物冷却到室温,添加水,用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经过无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,旋转蒸发并且在真空下干燥,得到粗产物。通过柱色谱将粗产物纯化,得到纯化产物。

[0180] 4-(噻吩-3-基)苯胺的合成。



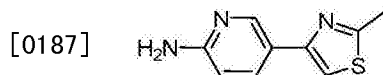
[0182] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm):7.41(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.31(s, 1H), 6.71(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.7(brs, 2H)。MS(ESI): m/z 176[M+H] $^+$ 。LC-MS:97%的纯度。

[0183] 6-(吡啶-4-基)哒嗪-3-胺的合成。



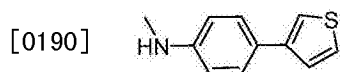
[0185] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.96-7.94(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.82-7.80(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.35(m, 3H), 6.86-6.84(m, 1H), 6.64(br s, 2H)。LC-MS: m/z 172.0(M+H), 具有82%的纯度。

[0186] 5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶-2-胺的合成。



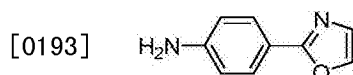
[0188] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.58-8.57(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.94-7.92(1H, dd, $J_1=2\text{Hz}$, $J_2=6.4\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 6.56-6.54(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.54(2H, brs), 2.76(3H, s)。

[0189] N-甲基-4-(噻吩-3-基)苯胺的合成。



[0191] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.43(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.33(s, 1H), 7.32-7.27(m, 3H), 6.65-6.63(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.58(brs, 1H), 2.87(s, 1H)。

[0192] 4-(噁唑-2-基)苯胺的合成。

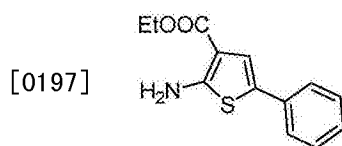


[0194] 向可商购获得的2-(4-硝基苯基)噁唑1(1当量)于甲醇(0.05M)中的溶液中添加Pd/C(10重量%)并且在氢气球压力下在室温将反应物搅拌4小时。在起始物质耗完之后,将反应混合物经由硅藻土床过滤并且浓缩滤液,得到呈棕色固体状的4-(噁唑-2-基)苯胺2。

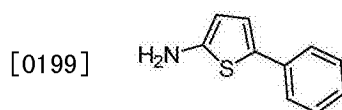
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.0(s, 1H), 7.64(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.20(s, 1H), 6.63-6.61(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.68(brs, 2H)。LC-MS: m/z 161.0(M+H), 具有97%的纯度。

[0195] 5-苯基噻吩-2-胺的合成。

[0196] 步骤1: 2-氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯的制备。



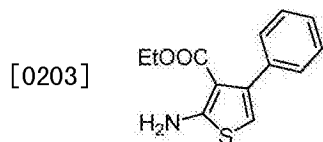
[0198] 在室温将经过搅拌的对应的醛或酮(1当量)、氰基乙酸乙酯(1当量)以及S粉末于乙醇(1.6M)中的溶液用吗啉(5M)逐滴地处理并且搅拌3小时。在起始物质耗完之后,浓缩反应混合物并且通过柱色谱将粗化合物纯化,得到产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.43(m, 2H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.27-7.20(m, 2H), 6.0(brs, 2H), 4.33-4.27(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.39-1.35(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 248.2(M+H), 具有94%的纯度。



[0200] 步骤2:5-苯基噻吩-2-胺的制备。

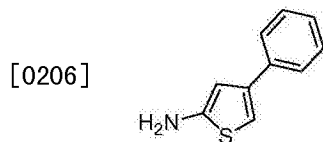
[0201] 向2-氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯(1当量)于乙醇(0.04M)中的溶液中添加50% HCl水溶液(0.04M)并且将反应混合物加热到回流,持续4小时。在起始物质耗完之后,将反应混合物冷却到室温并且在真空下浓缩并且用NaHCO₃水溶液碱化,并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经过NaSO₄干燥,在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化以得到纯化产物。LC-MS:m/z 176.8(M+H),具有61%的纯度。

[0202] 4-苯基噻吩-2-胺的合成。



[0204] 步骤1:2-氨基-4-苯基噻吩-3-甲酸乙酯的制备。

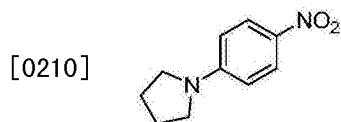
[0205] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm):7.30-7.28(m, 5H), 6.07(brs, 1H), 6.05(brs, 2H), 4.06-4.00(q, J=6.8Hz, 2H), 0.94-0.91(t, J=6.8Hz, 3H)。LC-MS:m/z 248.03(M+H),具有98%的纯度。



[0207] 步骤2:4-苯基噻吩-2-胺的制备。

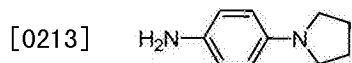
[0208] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):7.60-7.58(m, 2H), 7.40-7.38(m, 3H), 7.29-7.27(m, 2H), 7.15-7.11(m, 2H)。LC-MS:m/z 176.0(M+H),具有94%的纯度。

[0209] 4-(吡咯烷-1-基)苯胺的合成。



[0211] 步骤1:1-(4-硝基苯基)吡咯烷的制备。

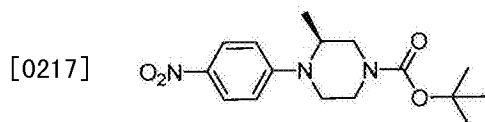
[0212] 将碳酸钾(2当量)和对应的胺(1.1当量)添加到经过搅拌的1-氟-4-硝基苯(1当量)于无水DMSO(0.5M)中的溶液中并且在120℃搅拌18小时。在起始物质耗尽之后,将反应物用水稀释并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。使用柱色谱将粗产物纯化,得到纯化产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):8.05(d, J=9.2Hz, 2H), 6.62(d, J=9.2Hz, 2H), 3.38(m, 4H), 1.99(m, 4H)。LC-MS:m/z 193(M+H)。



[0214] 步骤2:4-(吡咯烷-1-基)苯胺的制备。

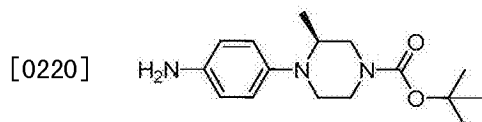
[0215] 将1-(4-硝基苯基)吡咯烷溶解在乙酸乙酯(0.05M)中并且在50℃、10巴下用H-cube还原。在2次循环中完成还原。在真空中将溶剂蒸发掉,并且使用柱色谱将粗物质纯化,得到产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):6.49(d, J=8.4Hz, 2H), 6.34(d, J=8.4Hz), 4.24(s, 2H), 3.07(m, 4H), 1.87(m, 4H)。LC-MS:m/z 163(M+H)。

[0216] (S)-4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成。



[0218] 步骤1:(S)-3-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

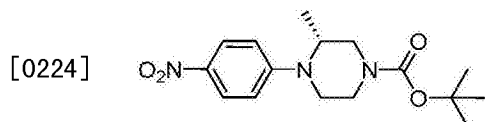
[0219] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):8.15-8.12(m, 2H), 6.79-6.77(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.13-3.96(m, 3H), 3.57-3.53(m, 1H), 3.29-3.22(m, 2H), 3.12(br s, 1H), 1.49(s, 9H), 1.18(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 363($M+H+41$)。



[0221] 步骤2:(S)-4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

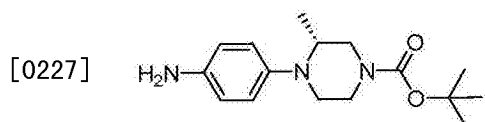
[0222] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):6.84(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.64(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.53(br s, 3H), 3.26(br s, 2H), 2.99-2.96(m, 1H), 2.88-2.85(m, 1H), 1.48(s, 9H), 0.87(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 292($M+H$)。

[0223] (R)-4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成。



[0225] 步骤1:(R)-3-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0226] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):8.15-8.13(m, 2H), 6.79-6.77(m, 2H), 4.12(br s, 2H), 4.02(br s, 1H), 3.57-3.53(m, 1H), 3.29-3.22(m, 2H), 3.12(br s, 1H), 1.49(s, 9H), 1.18(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 363($M+H+41$)。



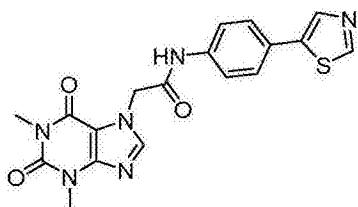
[0228] 步骤2:(R)-4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备。

[0229] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm):6.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.65-6.63(m, 2H), 3.53(br s, 3H), 3.26(br s, 2H), 2.99-2.96(m, 1H), 2.88-2.85(m, 1H), 1.48(s, 9H), 0.87(d, $J=6\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 292($M+H$)。

[0230] 酰胺偶合法A:向经过搅拌的可商购获得的2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸1(1当量)于二氯甲烷(0.01M)中的溶液中添加HATU(1.3当量)、三乙胺(1.5当量)以及对应的胺(1当量)。在室温搅拌反应混合物。在反应完成之后,将水添加到反应混合物中并且用二氯甲烷萃取混合物。将有机层用盐水溶液洗涤,经过无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩,得到粗产物。通过柱色谱将粗产物进一步纯化。

[0231] 化合物1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻唑-5-基)苯基)乙酰胺。

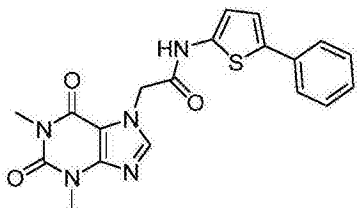
[0232]



[0233] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.58(s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.65(s, 4H), 5.20(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.20(s, 3H)。

[0234] 化合物2: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-苯基噻吩-2-基)乙酰胺。

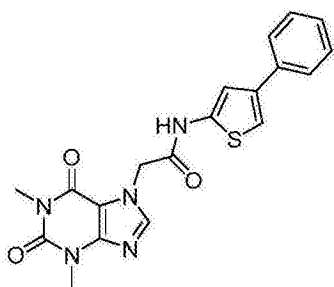
[0235]



[0236] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.71(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.55-7.53(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.38-7.34(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 6.73-6.72(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.25(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 396.03(M+H), 具有99.02%的纯度。HPLC: 在254nm, 具有95%的纯度。

[0237] 化合物3: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-苯基噻吩-2-基)乙酰胺。

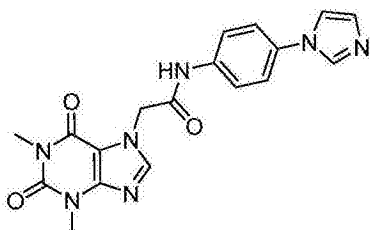
[0238]



[0239] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.70(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.64-7.62(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.38(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.28(m, 2H), 7.08-7.07(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 5.26(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 396.11(M+H), 具有99%的纯度。

[0240] 化合物4: N-(4-(1H-咪唑-1-基)苯基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。

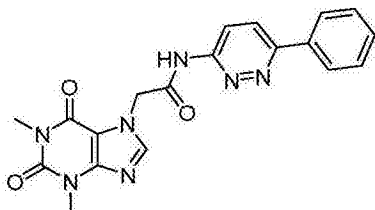
[0241]



[0242] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.57(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.68-7.70(m, 3H), 7.59-7.61(m, 2H), 7.08(s, 1H), 5.22(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 380(M+H), 具有99%的纯度。

[0243] 化合物5:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺(或者命名为2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)乙酰胺)。

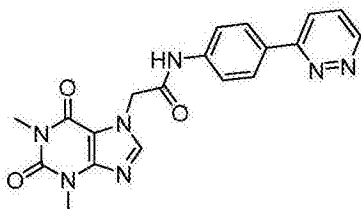
[0244]



[0245] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.77(s, 1H), 8.32-8.25(m, 2H), 8.12-8.10(m, 3H), 7.57-7.49(m, 3H), 5.37(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 390.1(M+H), 具有99%的纯度。

[0246] 化合物6:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺。

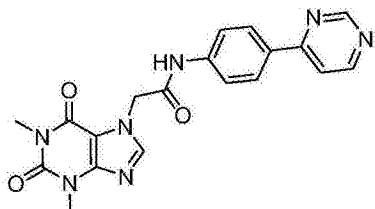
[0247]



[0248] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.66(s, 1H), 9.17-9.16(d, J=4.4, 1H), 8.20-8.14(m, 3H), 8.09(s, 1H), 7.77-7.73(m, 3H), 5.25(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.27(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 392[M+H], 99%。

[0249] 化合物7:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺。

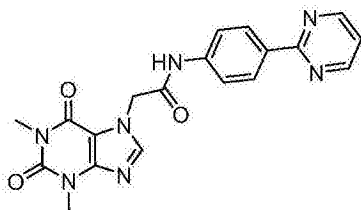
[0250]



[0251] ^1H -NMR(400MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 10.65(brs, 1H), 9.18(s, 1H), 8.80(d, J=5.2Hz, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 2H), 8.07(s, 1H), 8.02(d, J=5.2Hz, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。MS(ESI): m/z 392[M+H]⁺。LC-MS: 97%的纯度。

[0252] 化合物8:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(嘧啶-2-基)苯基)乙酰胺。

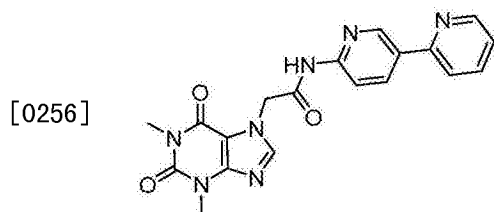
[0253]



[0254] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.66(s, 1H), 8.87-8.86(d, J=4.0Hz, 2H),

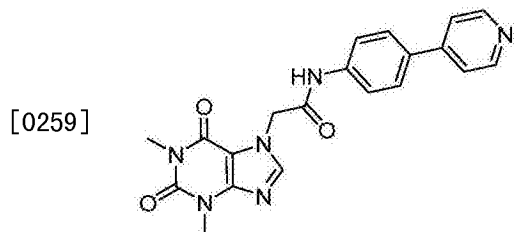
8.37-8.35(d, J=8.4Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 7.74-7.72(d, J=8.8Hz, 2H), 7.40-7.38(t, J=4.8Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 392[M+H], 99%。

[0255] 化合物9:N-(2,3'-联吡啶-6'-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



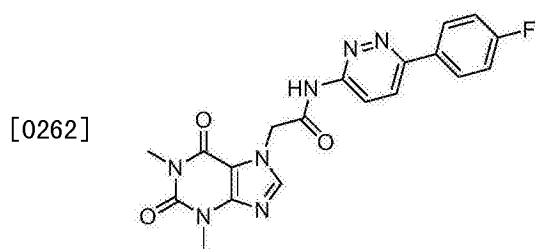
[0257] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6) δ (ppm): 11.21(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.67(d, J=3.4Hz, 1H), 8.47(d, J=7.2Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.03(d, J=7.2Hz, 2H), 7.9(t, J=7.6Hz, 1H), 7.38(t, J=5.2Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。MS(ESI):m/z 392.13[M+H]⁺。LC-MS:97%的纯度。

[0258] 化合物10:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(吡啶-4-基)苯基)乙酰胺。



[0260] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8.55(d, J=6.00Hz, 2H), 7.992(s, 1H), 7.73-7.78(m, 4H), 7.71(d, J=6.00Hz, 2H), 5.28(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.33(s, 3H)。LC-MS:m/z 391(M+H), 具有99%的纯度。

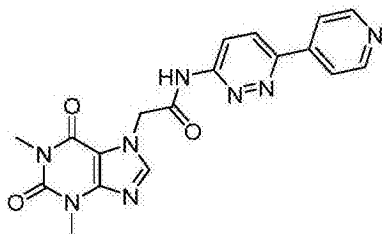
[0261] 化合物11:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基)乙酰胺。



[0263] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm): 11.65(s, 1H), 8.58(d, J=9.6Hz, 1H), 7.99(dd, J=5.2Hz, J=3.6Hz, 2H), 7.90(d, J=9.2Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.17(t, J=8.8Hz, 1H), 5.57(s, 2H), 3.64(s, 3H), 3.42(s, 3H)。MS(ESI):m/z 410.17[M+H]⁺。LC-MS:99%的纯度。

[0264] 化合物12:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(吡啶-4-基)哒嗪-3-基)乙酰胺。

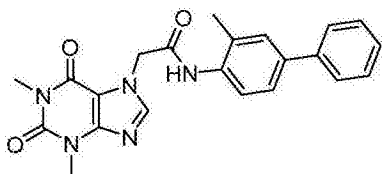
[0265]



[0266] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.88(brs, 1H), 8.76(s, 2H), 8.39-8.37(m, 2H), 8.15-8.09(m, 3H), 5.38(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 393.20(M+H), 具有98.93%的纯度。HPLC: 在254nm, 具有98%的纯度。

[0267] 化合物13: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-甲基联苯-4-基)乙酰胺。

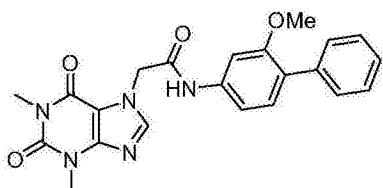
[0268]



[0269] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.79(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.63(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.40(m, 5H), 7.34(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 5.26(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.32(s, 3H)。

[0270] 化合物14: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2-甲氧基联苯-4-基)乙酰胺。

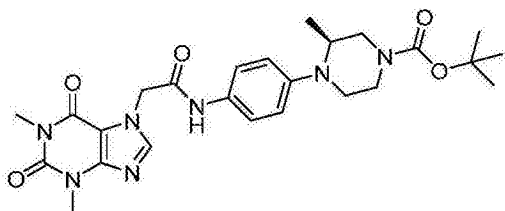
[0271]



[0272] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.56(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.48-7.30(m, 5H), 7.28-7.17(m, 3H), 5.23(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。

[0273] 化合物15: (S)-4-(4-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

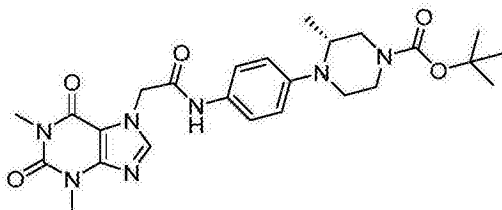
[0274]



[0275] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.27(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.42(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.94(s, 2H), 4.00-3.78(br s, 1H), 3.71-3.69(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.21(br s, 1H), 3.05-3.03(m, 2H), 1.47(s, 9H), 0.94(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 512(M+H), 具有97%的纯度。

[0276] 化合物16: (R)-4-(4-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺基)苯基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

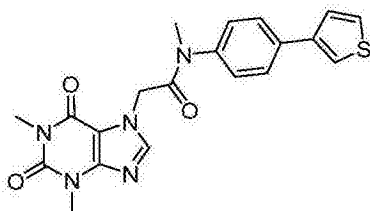
[0277]



[0278] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35(br s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.46–7.44(m, 2H), 6.90(br s, 2H), 4.94(s, 2H), 3.89(br s, 1H), 3.70–3.68(m, 1H), 3.67–3.61(m, 4H), 3.46(m, 4H), 3.32–3.25(br s, 1H), 3.09(br s, 2H), 1.48(s, 9H), 0.96(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 512(M+H), 具有97%的纯度。

[0279] 化合物17: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-甲基-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

[0280]

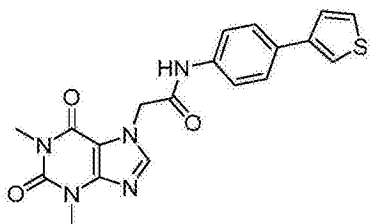


[0281] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.74–7.72(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.54–7.51(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.43–7.26(m, 4H), 4.89(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.34(s, 3H)。MS(ESI) m/z 410[M+1]。

[0282] 酰胺偶合法B: 向经过搅拌的可商购获得的2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸1于N,N-二甲基甲酰胺(0.2M)中的溶液中添加许尼希碱(Hunig's base)(1.5当量)、HATU(1.5当量)以及对应的胺(1.2当量)。在室温搅拌混合物。在起始物质耗尽之后,将反应混合物用水淬灭并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩,得到粗产物。通过柱色谱将粗产物进一步纯化。

[0283] 化合物18: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

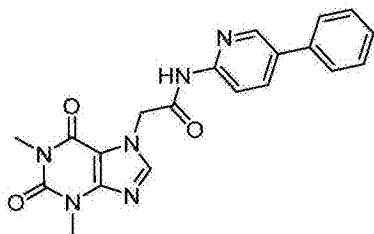
[0284]



[0285] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10.43(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.78–7.77(m, 1H), 7.69–7.67(m, 2H), 7.62–7.60(m, 3H), 7.53–7.52(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.21(s, 3H)。LC-MS: m/z 396(M+H), 具有98%的纯度。

[0286] 化合物19: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰胺。

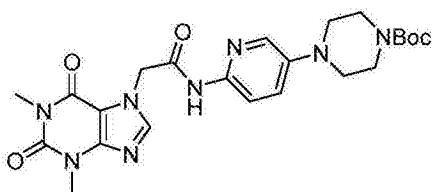
[0287]



[0288] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.07(bs, 1H), 8.68(s, 1H), 8.04-8.12(m, 3H), 7.70-7.72(m, 2H), 7.48(t, $J=7.60\text{Hz}$, 2H), 7.38(t, $J=7.60\text{Hz}$, 1H), 5.29(s, 2H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 391(M+H), 具有98%的纯度。

[0289] 化合物20: 4-(4-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

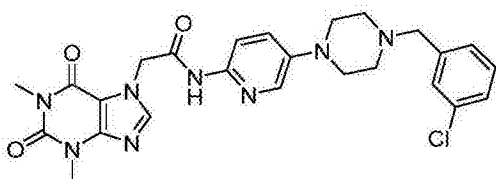
[0290]



[0291] ^1H NMR(600MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.84(s, 1H), 8.39(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.01(s, 1H), 6.64(dd, $J=9.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.35(s, 2H), 3.26(m, 4H), 3.26(s, 3H), 3.25(s, 3H), 2.53-2.40(m, 4H), 1.45(s, 10H)。LC-MS: m/z 499(M+H), 具有99%的纯度。

[0292] 化合物21: N-(5-(4-(3-氯苄基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。

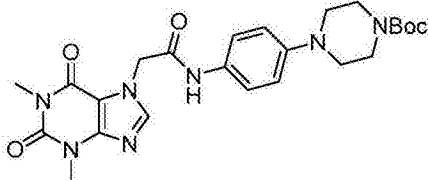
[0293]



[0294] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43(s, 1H), 8.01-7.94(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.24(ddd, $J=12.1, 7.6, 3.3\text{Hz}$, 4H), 5.09(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.54(s, 2H), 3.42(s, 3H), 3.22-3.14(m, 4H), 2.65-2.57(m, 4H)。LC-MS: m/z 523(M+H), 521(M-H), 具有98%的纯度。

[0295] 化合物22: 4-(4-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

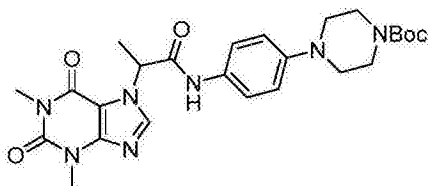
[0296]



[0297] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.42(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.95(s, 2H), 3.60(s, 3H), 3.57(m, 4H), 3.45(s, 3H), 3.07(m, 4H), 1.47(s, 9H)。LC-MS: m/z 498(M+1), 496(M-1), 具有99%的纯度。

[0298] 化合物23: 4-(4-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0299]

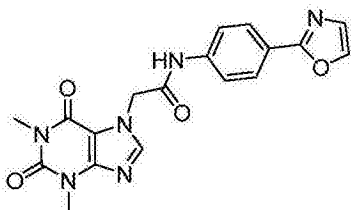


[0300] ^1H NMR(600MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8.23(s, 1H), 7.83(s, 2H), 7.51(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.81(q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.64(bs, 7H), 3.39(s, 3H), 3.15(m, 4H), 1.96(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.55(s, 9H)。LC-MS: m/z 512($M+1$), 510($M-1$), 具有98%的纯度。

[0301] 酰胺偶合法C:向经过搅拌的可商购获得的2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸1于二氯甲烷(0.1M)中的溶液中添加对应的胺(1001当量)、EDCI(1.2当量)以及HOBt(1.2当量)。在室温将反应混合物搅拌16小时。在起始物质耗完之后,将水添加到反应混合物中并且用10%甲醇/氯仿将产物萃取两次。将有机层经过无水 Na_2SO_4 干燥,在真空下浓缩,得到粗产物。通过柱色谱将粗产物进一步纯化。

[0302] 化合物24:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(2-氧代-2H-色烯-3-基)苯基)乙酰胺。

[0303]

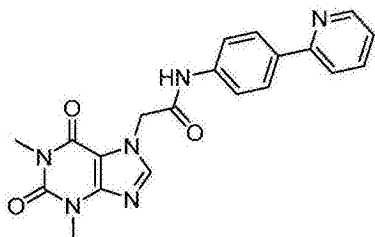


[0304] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.72(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.96-7.94(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.72(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.35(s, 1H), 5.24(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 379.3($M+H$), 具有96.48%的纯度。HPLC:在254nm, 具有97%的纯度。

[0305] 酰胺偶合法D:向经过搅拌的可商购获得的2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸1(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.18M)中的溶液中添加许尼希碱(1.5当量)、HOBt(1.5当量)、EDCI(1.5当量)以及对应的胺(1.5当量)。在室温将混合物搅拌16小时。在起始物质耗尽之后,将反应混合物用水淬灭并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,经过 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化以得到产物。

[0306] 化合物25:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺。

[0307]

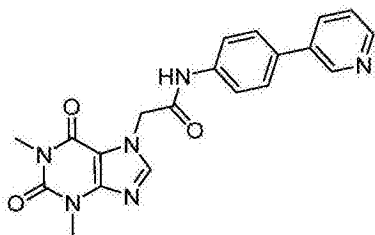


[0308] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.57(s, 1H), 8.61-8.62(m, 1H), 8.05-8.08(m,

3H), 7.91(d, J=8.00Hz, 1H), 7.82-7.86(m, 1H), 7.68(d, J=8.00Hz, 1H), 7.28-7.31(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。

[0309] 化合物26: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(吡啶-3-基)苯基)乙酰胺。

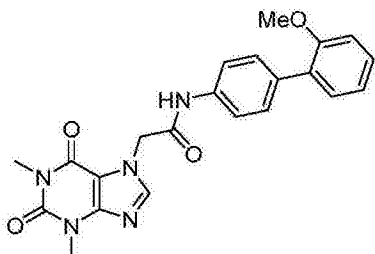
[0310]



[0311] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.56(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.52-8.53(m, 1H), 8.08(s, 1H), 8.04-8.06(m, 1H), 7.68-7.73(m, 4H), 7.44-7.47(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 391(M+H), 具有97%的纯度。

[0312] 化合物27: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-甲氧基联苯-4-基)乙酰胺。

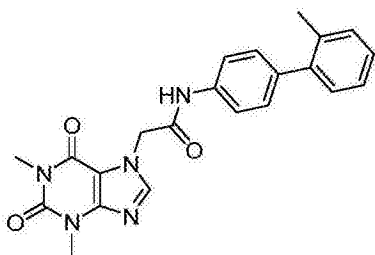
[0313]



[0314] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.48(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.60-7.58(m, 2H), 7.44-7.42(m, 2H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.08(d, J=8Hz, 1H), 7.00(t, J=7.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 420(M+H), 具有98%的纯度。

[0315] 化合物28: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-甲基联苯-4-基)乙酰胺。

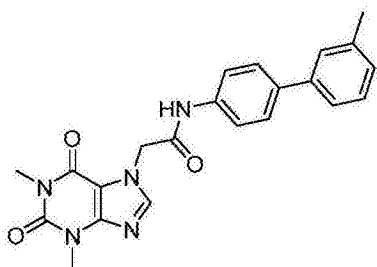
[0316]



[0317] ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 8.00(s, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 7.28-7.23(m, 3H), 7.22-7.19(m, 2H), 7.18-7.15(m, 1H), 5.28(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.35(s, 3H), 2.24(s, 3H)。LC-MS: m/z 404(M+H), 具有98%的纯度。

[0318] 化合物29: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3'-甲基联苯-4-基)乙酰胺。

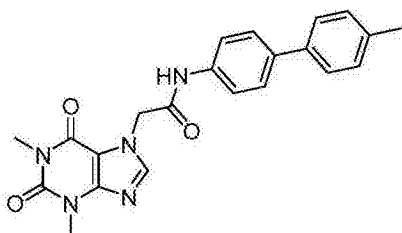
[0319]



[0320] ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 7.99(s, 1H), 7.65-7.63(m, 2H), 7.58-7.56(m, 2H), 7.41(s, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 7.29(t, $J=7.8$, 1H), 7.14-7.12(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.34(s, 3H), 2.39(s, 3H)。LC-MS: m/z 404(M+H), 具有97%的纯度。

[0321] 化合物30: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4'-甲基联苯-4-基)乙酰胺。

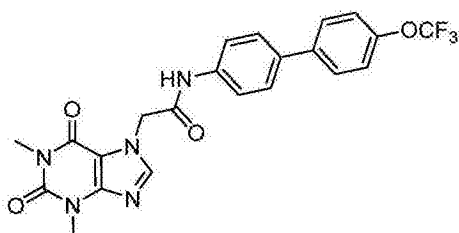
[0322]



[0323] ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 7.99(s, 1H), 7.64-7.62(m, 2H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.48(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7.23(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.27(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.34(s, 3H), 2.36(s, 3H)。LC-MS: m/z 404(M+H), 具有97%的纯度。

[0324] 化合物31: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4'-(三氟甲氧基)联苯-4-基)乙酰胺。

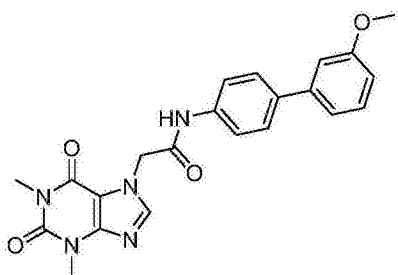
[0325]



[0326] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.54(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.76(d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.70(m, 4H), 7.42(d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 5.23(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 474(M+H), 具有98%的纯度。

[0327] 化合物32: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3'-甲氧基联苯-4-基)乙酰胺。

[0328]

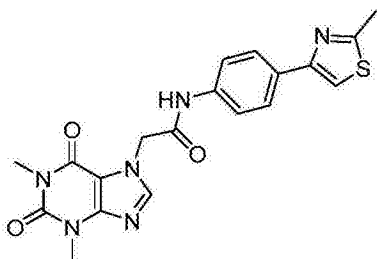


[0329] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.52(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.65(s, 4H), 7.35(t,

$J=8\text{Hz}$, 1H), 7.21(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.16(m, 1H), 6.91–6.88(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 420(M+H), 具有99%的纯度。

[0330] 化合物33: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)乙酰胺。

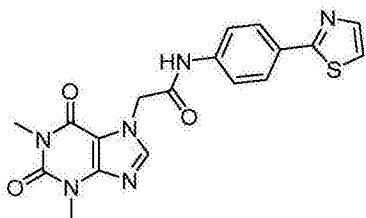
[0331]



[0332] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.51(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.89(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.81(s, 1H), 7.63(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.22(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.70(s, 3H)。LC-MS: m/z 411.5(M+H), 具有96%的纯度。

[0333] 化合物34: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)乙酰胺。

[0334]

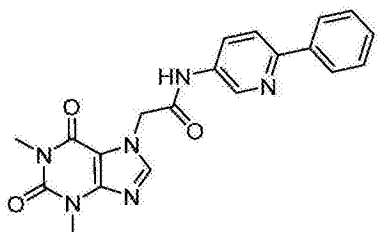


[0335] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.67(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.94–7.91(m, 2H), 7.88(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.73–7.72(m, 2H), 7.70(m, 1H), 5.24(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 397(M+H), 具有95%的纯度。

[0336] 酰胺偶合法E: 在氮气氛下将可商购获得的2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸1(1.3当量)和三乙胺(2.1当量)于二氯甲烷(0.1M)中的溶液冷却到0℃并且用氯甲酸异丁酯(2.0当量)处理。将反应混合物搅拌30分钟,用对应的胺(1.0当量)处理并且平缓地升至室温,持续2小时-18小时直到通过LC-MS判断完成为止。将它在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠之间分配。将有机相分离,用氯化钠水溶液洗涤,经过硫酸钠干燥并且浓缩至干燥。使用制备型HPLC将残余物纯化,得到产物。

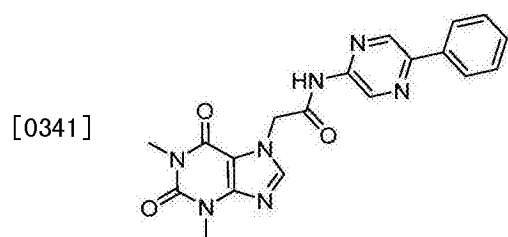
[0337] 化合物35: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基吡啶-3-基)乙酰胺。

[0338]



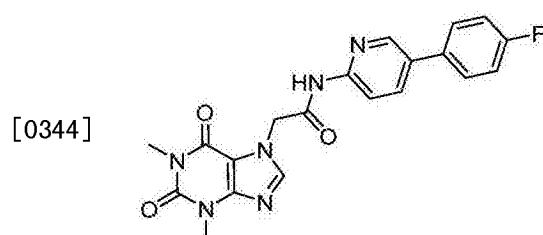
[0339] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.74(s, 1H), 8.81–8.82(m, 1H), 8.09–8.12(m, 2H), 8.03–8.05(m, 2H), 7.94–7.96(m, 1H), 7.45–7.49(m, 2H), 7.39–7.41(m, 1H), 5.26(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 391(M+H), 具有96%的纯度。

[0340] 化合物36:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-苯基吡嗪-2-基)乙酰胺。



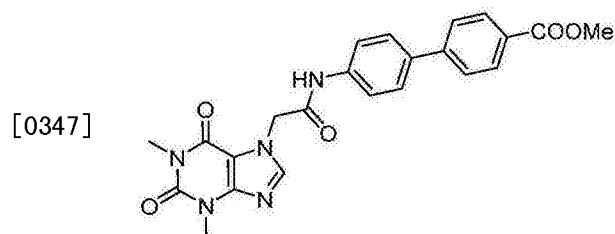
[0342] ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4) δ (ppm): 9.35(bs, 1H), 8.86(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.02(m, 3H), 7.42-7.52(m, 3H), 5.37(s, 2H), 3.58(s, 3H), 3.33(s, 3H)。LC-MS: m/z 392(M+H), 具有99%的纯度。

[0343] 化合物37:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。



[0345] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.08(bs, 1H), 8.67(s, 1H), 8.06-8.11(m, 3H), 7.75-7.78(m, 2H), 7.29-7.33(m, 2H), 5.29(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 409(M+H), 具有98%的纯度。

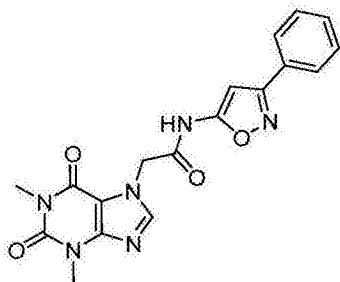
[0346] 化合物38:4'-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺基)联苯-4-甲酸甲酯。



[0348] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.57(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.01(d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.81(d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.76(m, 4H), 5.23(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 448(M+H), 具有97%的纯度。

[0349] 化合物39:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3-苯基异噁唑-5-基)乙酰胺。

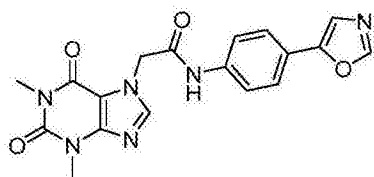
[0350]



[0351] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.28(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.82(s, 2H), 7.49(s, 3H), 6.68(s, 1H), 5.29(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS:m/z 381(M+H), 具有97%的纯度。

[0352] 化合物40: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噁唑-5-基)苯基)乙酰胺。

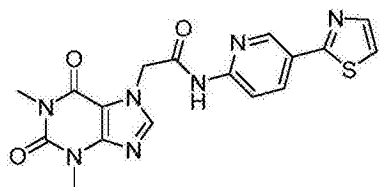
[0353]



[0354] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.59(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.68(m, 4H), 7.59(s, 1H), 5.22(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 381(M+H), 具有95%的纯度。

[0355] 化合物41: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0356]

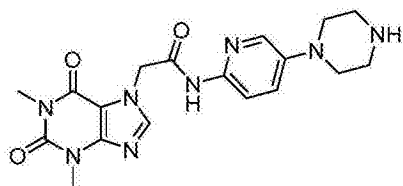


[0357] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.27(s, 1H), 8.93(d, J=2Hz, 1H), 8.32(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.11-8.09(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.95(d, J=3.2Hz, 1H), 7.82(d, J=3.2Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H)。LC-MS:m/z 398(M+H), 具有96%的纯度。

[0358] Boc保护基的去除: 在室温向4-(6-(2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯1(1当量)于二氯甲烷(0.1M)中的混合物中添加三氟乙酸(10当量)。将反应混合物搅拌2小时, 继而蒸发挥发物。然后在制备型TLC上对所得的物质进行纯化。

[0359] 化合物42: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

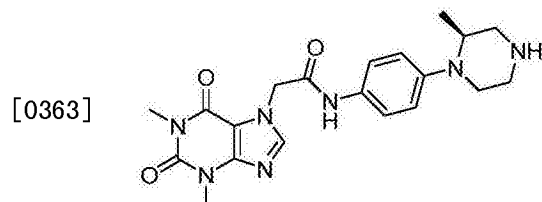
[0360]



[0361] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3 :MeOD(10:1)) δ (ppm): 7.86(d, J=8.9Hz, 1H), 7.83(d, J=

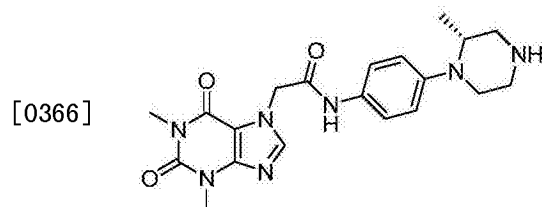
2.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 5.06(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.25(s, 3H), 3.22(dt, J=3.9, 1.6Hz, 1H), 3.14(dd, J=6.2, 3.9Hz, 3H), 3.07-3.03(m, 4H)。LC-MS: m/z 399(M+H), 具有96%的纯度。

[0362] 化合物43: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酰胺。



[0364] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 3.61(m, 4H), 3.47(s, 3H), 3.24-3.06(m, 5H), 2.91-2.87(m, 1H), 0.99(d, J=6.4Hz, 3H)。LC-MS: m/z 412(M+H), 具有99%的纯度。

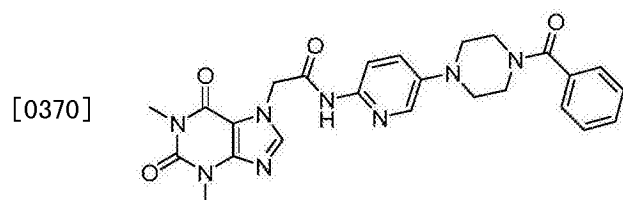
[0365] 化合物44: (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(2-甲基哌嗪-1-基)苯基)乙酰胺。



[0367] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 4.95(s, 2H), 3.61(m, 4H), 3.47(s, 3H), 3.24-3.06(m, 5H), 2.91-2.87(m, 1H), 0.99(d, J=6.4Hz, 3H)。LC-MS: m/z 412(M+H), 具有99%的纯度。

[0368] 酰化法A: 向2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺1(1当量)于无水N,N-二甲基甲酰胺(0.07M)中的溶液中添加许尼希碱(2当量)和对应的酰氯(1当量)。在室温将反应物搅拌16小时, 然后通过添加蒸馏水淬灭。在真空中去除溶剂, 并且将粗物质在氯仿与饱和 NaHCO_3 之间分配。通过柱色谱将粗产物进一步纯化。

[0369] 化合物45: N-(5-(4-苯甲酰基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。

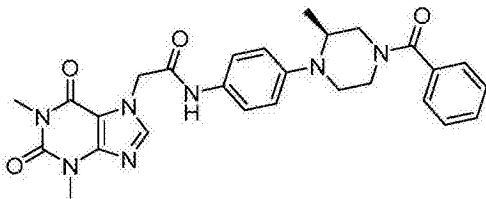


[0371] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.53(s, 1H), 8.02(d, J=8.9Hz, 1H), 7.98(d, J=1.9Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.43(s, 5H), 7.27(dd, J=9.1, 3.0Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 3.93(br s, 2H), 3.60(m, 5H), 3.41(s, 3H), 3.16(br d, J=59.6Hz, 4H)。LC-MS: 503(M+H), 524(M+Na), 具有92%的纯度。

[0372] 化合物46: (S)-N-(4-(4-苯甲酰基-2-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(1,3-二甲基-2,

6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。

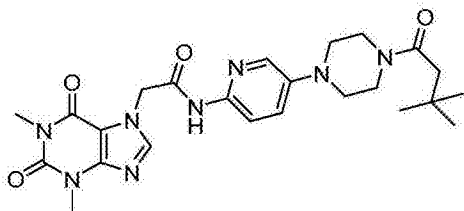
[0373]



[0374] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.44–7.42(m, 7H), 6.87(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.94(s, 2H), 3.61(m, 4H), 3.46(m, 5H), 1.55(s, 7H)。LC-MS: m/z 516($M+H$), 具有98%的纯度。

[0375] 化合物47: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(3,3-二甲基丁酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

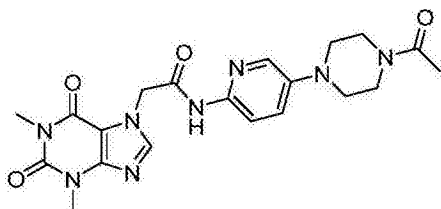
[0376]



[0377] ^1H NMR(600MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.97(s, 1H), 8.44(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.09(s, 1H), 6.71(dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.49(s, 2H), 3.55(s, 2H), 3.29(s, 3H), 3.27(s, 3H), 2.89(s, 2H), 2.45(d, $J=39.6\text{Hz}$, 4H), 2.03(s, 2H), 1.10(s, 9H)。LC-MS: m/z 497($M+H$), 495($M-H$), 具有97%的纯度。

[0378] 化合物48: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。

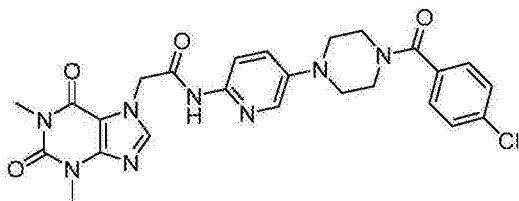
[0379]



[0380] ^1H NMR(600MHz, C_6D_6) δ (ppm): 9.50(s, 1H), 8.47(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.86(s, 1H), 6.66(dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.12(s, 2H), 3.47–3.42(m, 2H), 3.23(s, 6H), 3.01(s, 3H), 2.66–2.59(m, 2H), 2.39–2.34(m, 2H), 2.25–2.21(m, 2H)。LC-MS: m/z 439($M-H$), 441($M+H$), 具有97%的纯度。

[0381] 化合物49: N-(5-(4-(4-氯苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。

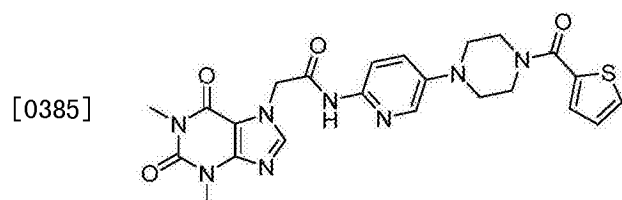
[0382]



[0383] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.53(s, 1H), 8.03(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.97(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 7.40(m, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 7.28–7.26(m, 1H), 5.11(s, 2H), 3.91(s,

2H), 3.60(s, 4H), 3.48(s, 1H), 3.41(s, 3H), 3.17(bs, 4H)。LC-MS: m/z 537(M+1)和535(M-1), 具有98%的纯度。

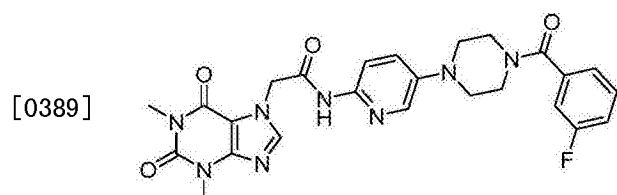
[0384] 化合物50: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(噻吩-2-羰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



[0386] ^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.77(s, 1H), 8.07(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.06(s, 1H), 7.86(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.78(dd, $J=5.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.46(dd, $J=3.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J=9.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.15(dd, $J=5.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 5.22(s, 2H), 3.79(m, 4H), 3.45(s, 3H), 3.22(m, 4H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 509(M+H), 507(M-H), 具有99%的纯度。

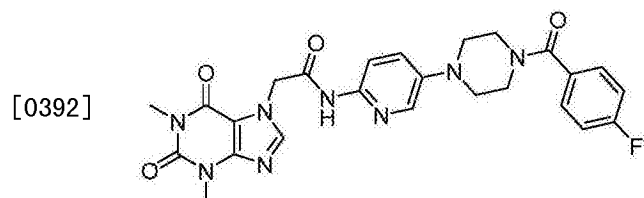
[0387] 酰化法B: 在室温向2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺1(1当量)和对应的酸(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.06M)中的混合物中以逐滴方式添加HATU(1.2当量)和许尼希碱(3当量)。将反应混合物搅拌30分钟, 继而将它用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯萃取两次并且蒸发合并的有机层并且在制备型TLC板上对粗产物进行纯化。

[0388] 化合物51: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(3-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



[0390] ^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.80(s, 1H), 8.09-8.02(m, 2H), 7.85(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.52(td, $J=7.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.22(m, 3H), 5.21(s, 2H), 3.76(bs, 2H), 3.45(s, 3H), 3.24(bs, 2H), 3.18(s, 3H), 3.13(bs, 2H)。LC-MS: m/z 521(M+1), 519(M-1), 具有95%的纯度。

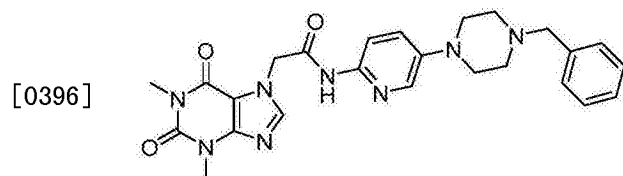
[0391] 化合物52: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(4-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



[0393] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69(s, 1H), 8.04(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.74(s, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.30(dd, $J=9.2, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 5.12(s, 2H), 3.90(bs, 3H), 3.66(bs, 1H), 3.60(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.17(s, 4H)。LC-MS: m/z 519(M-H)和98%的纯度。

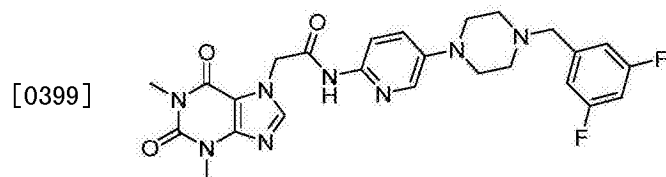
[0394] 烷基化程序:在室温向2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺1(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.08M)和许尼希碱中的混合物中添加对应的芳基溴(1当量)。将反应混合物搅拌24小时,继而蒸发挥发物并且添加水。将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次,并且蒸发有机层并且在制备型TLC板上对粗产物进行纯化。

[0395] 化合物53:N-(5-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



[0397] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.64(s, 1H), 8.01(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.76(s, 1H), 7.37(m, 5H), 7.33(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 5.10(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.57(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.22-3.13(m, 4H), 2.71-2.45(m, 4H)。LC-MS:489(M+H), 具有94%的纯度。

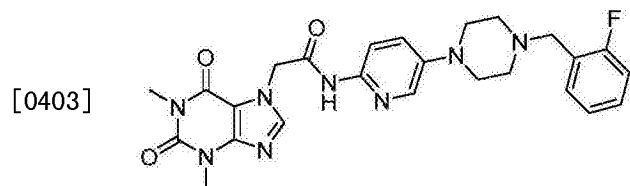
[0398] 化合物54:N-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



[0400] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.33(s, 1H), 8.02-7.94(m, 2H), 7.73(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.90(t, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 6.74-6.65(m, 1H), 5.13-5.04(m, 2H), 3.63-3.59(m, 3H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.45-3.39(m, 3H), 3.18(dd, $J=14.6, 9.6\text{Hz}$, 4H), 2.62(s, 4H)。LC-MS:m/z525(M+H), 523(M-H), 具有97%的纯度。

[0401] 还原胺化程序:在室温向2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺1(1当量)和对应的醛(1当量)于二氯乙烷(0.1M)中的混合物中添加乙酸(2当量),继而添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.4当量)。将反应物搅拌一小时,然后用饱和 NaHCO_3 (1mL)淬灭。将有机物在乙酸乙酯中萃取三次并且将合并的有机层干燥。通过使用制备型TLC将残余物纯化。

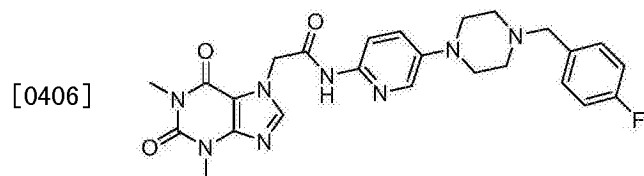
[0402] 化合物55:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



[0404] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm):9.61(s, 1H), 7.99-7.98(m, 1H), 7.96(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 7.45-7.38(m, 1H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.22(dd, $J=9.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-

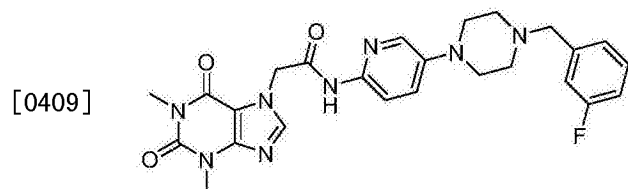
7.10(m, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 5.10(s, 2H), 3.67(s, 2H), 3.59(s, 3H), 3.40(s, 3H), 3.24-3.13(m, 4H), 2.67(s, 4H)。LC-MS:m/z 507(M+1), 505(M-1), 具有96%的纯度。

[0405] 化合物56: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



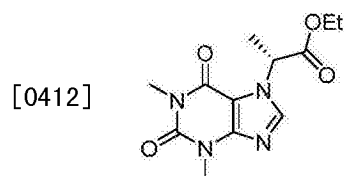
[0407] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29(s, 1H), 7.98(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.26-7.20(m, 1H), 7.04(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.08(s, 2H), 3.64(bs, 2H), 3.60(s, 3H), 3.42(s, 3H), 3.25(bs, 4H), 2.70(bs, 4H)。LC-MS:m/z 507(M+1), 505(M-1), 具有96%的纯度。

[0408] 化合物57: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)乙酰胺。



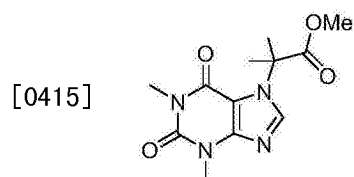
[0410] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.48(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.99(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.34-7.29(m, 1H), 7.28-7.23(m, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 6.99(ddd, $J=7.8, 5.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.12(s, 2H), 3.65-3.61(m, 3H), 3.62-3.58(m, 2H), 3.44(s, 3H), 3.25-3.16(m, 4H), 2.66(m, 4H)。LC-MS:m/z 507(M+H), 505(M-H), 具有95%的纯度。

[0411] 光延反应(Mitsunobu reaction)条件:



[0413] 在室温向经过搅拌的可商购获得的1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮1(2当量)、(S)-2-羟基丙酸乙酯2(1当量)以及三苯膦(1.45g, 5.555)于四氢呋喃(0.14M)中的溶液中逐滴添加DIAD(2当量), 并且将所得的反应混合物搅拌5小时。在起始物质耗完之后, 将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过无水 Na_2SO_4 干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化以得到产物。

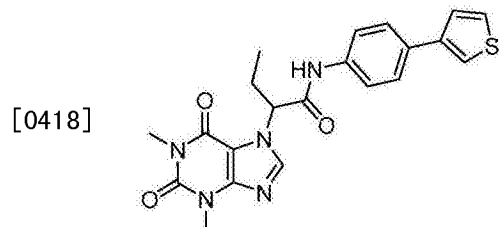
[0414] 烷基化法A:



[0416] 在室温向可商购获得的1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮1(1当量)于N,N-

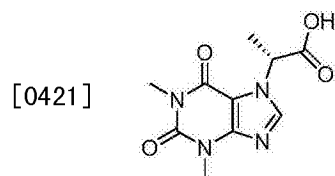
二甲基甲酰胺(0.28M)中的溶液中添加2-溴-2-甲基丙酸甲酯2(1.2当量)、 K_2CO_3 (2当量),并且升温到80℃,持续20小时。在完成之后,将反应混合物冷却到室温,添加水,并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的乙酸乙酯层用水、盐水洗涤,经过无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,旋转蒸发并且在真空下干燥,得到产物。

[0417] 烷基化法B:



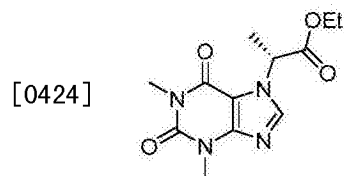
[0419] 将在氮气氛下冷却到0℃的1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮2(1当量)和2-溴-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丁酰胺1(1.1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.1M)中的溶液用氯化钠(2.5当量,60%矿物油)处理。在氮气氛下在室温将混合物搅拌18小时,并且在二氯甲烷与水之间分配。将有机相分离,用氯化钠水溶液洗涤,经过硫酸钠干燥并且浓缩至干燥。使用制备型HPLC将残余物纯化,得到最终产物。

[0420] 水解条件:



[0422] 在室温向经过搅拌的(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯3(1当量)于四氢呋喃(0.18M)、甲醇(0.36M)以及水(0.36M)中的溶液中添加 $LiOH \cdot H_2O$ (1.5当量),并且在室温将所得的反应混合物搅拌2小时。在起始物质耗完之后,浓缩反应混合物并且将残余物溶解在水中并且用乙酸乙酯洗涤两次并且用 $KHSO_4$ 水溶液酸化;用10%甲醇/氯仿将产物萃取两次。使用 Na_2SO_4 将合并的有机层干燥,在真空下浓缩,得到产物。

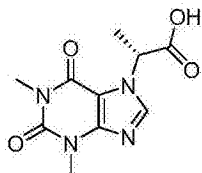
[0423] 化合物58:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。



[0425] 步骤1:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0426] 使用如所述的光延条件制备中间体。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):7.75(s, 1H), 5.63-5.58(q, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.26-4.24(q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 3.39(s, 3H), 1.86-1.84(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.29-1.25(t, $J=6.8$ Hz, 3H)。LC-MS: m/z 281.3(M+H),具有43%的纯度。

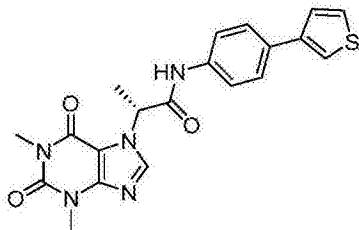
[0427]



[0428] 步骤2:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0429] 使用如所述的水解条件制备中间体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):13.25(brs, 1H),8.20(s,1H),5.50-5.44(q,J=7.6Hz,1H),3.44(s,3H),3.24(s,3H),1.76-1.74(d,J=7.6Hz,3H)。LC-MS:m/z 250.9(M+H),具有97%的纯度。

[0430]

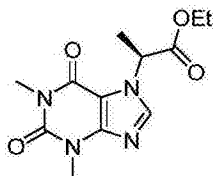


[0431] 步骤3:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺的制备。

[0432] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备最终产物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):10.47(s,1H),8.33(s,1H),7.79(s,1H),7.69-7.67(d,J=8.8Hz,2H),7.62-7.60(d,J=8.4Hz,3H),7.53-7.52(d,J=4.8Hz,1H),5.71-5.69(q,J=6.9Hz,1H),3.46(s,3H),3.20(s,3H),1.84-1.83(d,J=6.8Hz,3H)。LC-MS:m/z 410.13(M+H),具有99%的纯度。

[0433] 化合物59:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

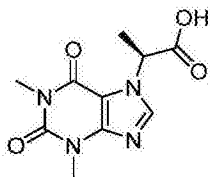
[0434]



[0435] 步骤1:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0436] 使用如所述的光延条件制备中间体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm):7.75(s,1H),5.63-5.58(q,J=6.8Hz,1H),4.26-4.24(q,J=6.8Hz,2H),3.61(s,3H),3.39(s,3H),1.86-1.84(d,J=6.8Hz,3H),1.29-1.25(t,J=6.8Hz,3H)。LC-MS:m/z 281.4(M+H),具有32%的纯度。

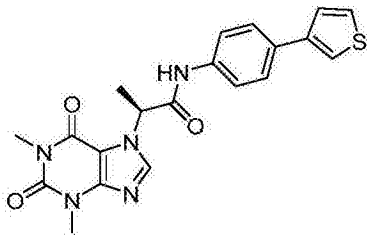
[0437]



[0438] 步骤2:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0439] 使用如所述的水解条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 13.25(brs, 1H), 8.20(s, 1H), 5.50-5.44(q, J=7.6Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.24(s, 3H), 1.76-1.74(d, J=7.6Hz, 3H)。LC-MS:m/z 226.14(M+H), 具有95%的纯度。

[0440]

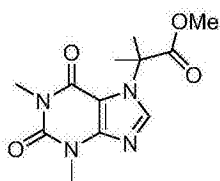


[0441] 步骤3:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

[0442] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备最终产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 10.47(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.69-7.67(d, J=8.8Hz, 2H), 7.62-7.60(d, J=8.4Hz, 3H), 7.53-7.52(d, J=4.8Hz, 1H), 5.71-5.69(q, J=6.9Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H), 1.84-1.83(d, J=6.8Hz, 2H)。LC-MS:m/z 410.07(M+H), 具有99%的纯度。对映体过量:99.67%。

[0443] 化合物60:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

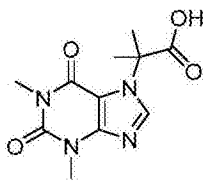
[0444]



[0445] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-2-甲基丙酸甲酯的制备。

[0446] 使用如所述的烷基化法A条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆)δ(ppm): 8.24(s, 1H), 3.62(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.80(s, 6H)。MS(ESI):m/z 281[M+H]⁺。LC-MS:34%的纯度。

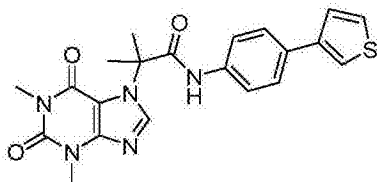
[0447]



[0448] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-2-甲基丙酸的制备。

[0449] 使用如所述的水解条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆)δ(ppm): 13.10(brs, 1H), 8.22(s, 1H), 3.45(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.81(s, 6H)。MS(ESI):m/z 267[M+H]⁺。LC-MS:87%的纯度。

[0450]

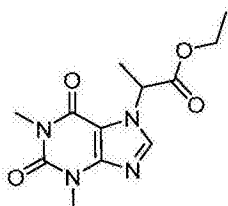


[0451] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-2-甲基-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺的制备。

[0452] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备最终产物。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):9.37(s,1H),8.28(s,1H),7.78(s,1H),7.65-7.60(m,3H),7.60-7.52(m,3H),3.47(s,3H),3.17(s,3H),1.90(s,6H)。MS(ESI):m/z 424.05[M+H]⁺。LC-MS:96%的纯度。

[0453] 化合物61:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

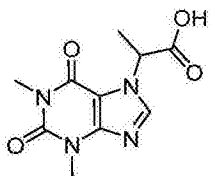
[0454]



[0455] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0456] 使用如所述的烷基化法A条件制备中间体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ(ppm):7.97(s,1H),5.59(q,J=7.60Hz,1H),4.24(q,J=7.20Hz,2H),3.58(s,3H),3.36(s,3H),1.83(d,J=7.60Hz,3H),1.28(t,J=7.20Hz,3H)。LC-MS:m/z 281(M+H)。

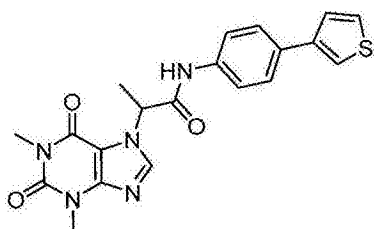
[0457]



[0458] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0459] 使用如所述的水解条件制备中间体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):8.19(s,1H),5.46(q,J=7.20Hz,1H),3.44(s,3H),3.21(s,3H),1.74(d,J=7.20Hz,3H)。LC-MS:m/z 253(M+H)。

[0460]

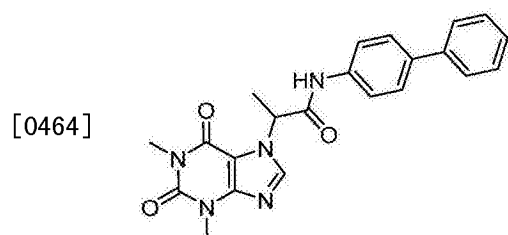


[0461] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺的制备。

[0462] 使用如所述的酰胺偶合法D反应条件制备最终产物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):10.46(s,1H),8.31(s,1H),7.78(d,J=1.60Hz,1H),7.60-7.68(m,5H),7.52(d,J=4.80Hz,1H),5.69(q,J=7.20Hz,1H),3.45(s,3H),3.20(s,3H),1.83(d,J=7.20Hz,1H)。

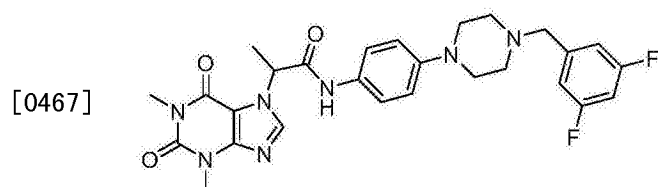
LC-MS: m/z 410(M+H), 具有97%的纯度。

[0463] 化合物62:N-(联苯-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺。



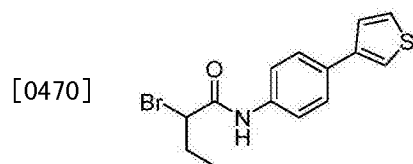
[0465] 使用如所述的酰胺偶合法D反应条件制备最终产物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.49(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.62-7.68(m, 6H), 7.43(t, $J=7.60\text{Hz}$, 2H), 7.32(t, $J=7.60\text{Hz}$, 1H), 5.70(q, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H), 1.84(d, $J=7.20\text{Hz}$, 3H)。
LC-MS: m/z 404(M+H), 具有99%的纯度。

[0466] 化合物63:N-(4-(4-(3,5-二氟苄基)哌嗪-1-基)苯基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺。



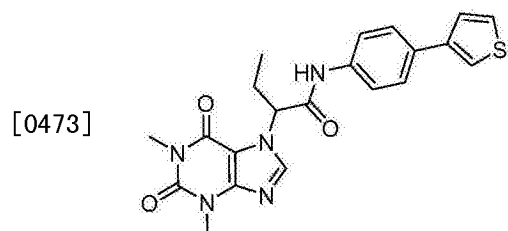
[0468] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备产物。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.25(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.42(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.92(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 6.70(m, 1H), 5.55(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.60(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.17(m, 4H), 2.62(m, 4H), 1.87(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 538(M+1), 具有99%的HPLC纯度。

[0469] 化合物64:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丁酰胺。



[0471] 步骤1:2-溴-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丁酰胺的制备。

[0472] 使用如所述的酰胺偶合法E反应条件制备中间体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58-7.59(m, 4H), 7.42(s, 1H), 7.36-7.40(m, 2H), 4.43-4.48(m, 1H), 2.22-2.31(m, 1H), 2.07-2.20(m, 1H), 1.10-1.14(m, 3H)。

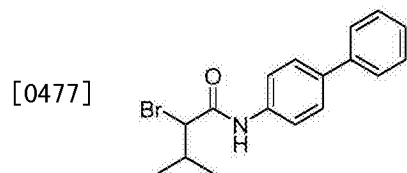


[0474] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-

3-基)苯基)丁酰胺的制备。

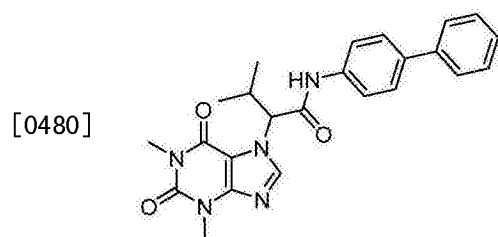
[0475] 使用如所述的烷基化法B反应条件制备最终产物。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ (ppm): 8.26(s, 1H), 7.61(s, 4H), 7.56-7.57(m, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 5.67-5.71(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.36(s, 3H), 2.23-2.38(m, 2H), 1.04-1.07(m, 3H)。LC-MS: m/z 424(M+H), 具有97%的纯度。

[0476] 化合物65: N-(联苯-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-3-甲基丁酰胺。



[0478] 步骤1: N-(联苯-4-基)-2-溴-3-甲基丁酰胺的制备。

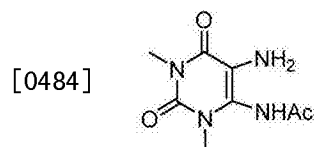
[0479] 使用如所述的酰胺偶合法B反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.40(s, 1H), 7.63-7.70(m, 6H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.31-7.35(m, 1H), 4.30-4.33(m, 1H), 2.19-2.28(m, 1H), 1.11(d, J=6.80Hz, 3H), 0.99(d, J=6.80Hz, 3H)。LC-MS: m/z 404(M+H)。



[0481] 步骤2: N-(联苯-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-3-甲基丁酰胺的制备。

[0482] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ (ppm): 8.36(s, 1H), 7.66-7.69(m, 2H), 7.58-7.60(m, 4H), 7.41(t, J=7.60Hz, 2H), 7.30(t, J=7.60Hz, 1H), 5.52-5.54(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.38(s, 3H), 2.57-2.67(m, 1H), 1.16(d, J=6.80Hz, 3H), 0.96(d, J=6.80Hz, 3H)。LC-MS: m/z 432(M+H), 具有99%的纯度。

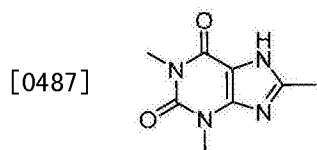
[0483] 1,3,8-三甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的制备。



[0485] 步骤1: N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)乙酰胺的制备。

[0486] 在室温向经过搅拌的可商购获得的5,6-二氨基-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮1(1当量)于乙酸(4当量)中的溶液中,并且升温到70℃,持续4小时。将反应混合物冷却到室温,然后用冰水稀释并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将所述粗化合物在真空下干燥。使用含20%二氯甲烷的己烷使所得粗物质沉淀,得到呈黄色固体状的N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)乙酰胺。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) δ (ppm): 8.36

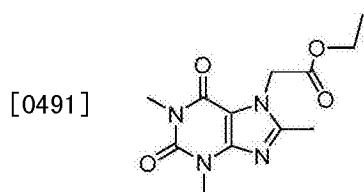
(s, 1H), 6.58(s, 2H), 3.30(s, 3H), 3.10(s, 3H), 1.92(s, 3H)。MS(ESI): m/z 213[M+H]⁺。LC-MS: 96%的纯度。



[0488] 步骤2: 1,3,8-三甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的制备。

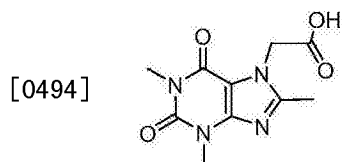
[0489] 在室温向经过搅拌的N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)乙酰胺2的固体中,并且升温到250℃,持续2小时。将反应混合物冷却到室温并且用含30%二氯甲烷的己烷使反应混合物沉淀,得到呈黄色固体状的1,3,8-三甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆)δ(ppm): 12.50(brs, 1H), 3.40(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.37(s, 3H)。MS(ESI): m/z 195[M+H]⁺。LC-MS: 96%的纯度。

[0490] 化合物66: N-(4-(噻吩-3-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



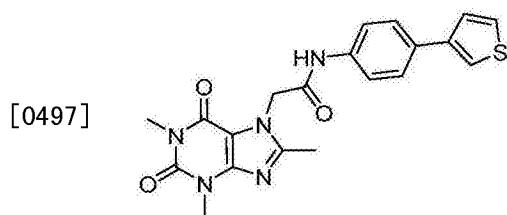
[0492] 步骤1: 2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯的制备。

[0493] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; CDCl₃)δ(ppm): 5.09(s, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz), 3.58(s, 3H), 3.38(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.31(t, J=7.2Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 281[M+H]⁺。LC-MS: 93%的纯度。



[0495] 步骤2: 2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

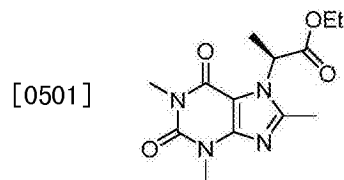
[0496] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆)δ(ppm): 13.34(brs, 1H), 5.08(s, 2H), 3.41(s, 3H), 3.20(s, 3H), 2.38(s, 3H)。MS(ESI): m/z 251[M-H]⁻。LC-MS: 94%的纯度。



[0498] 步骤3: N-(4-(噻吩-3-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺的制备。

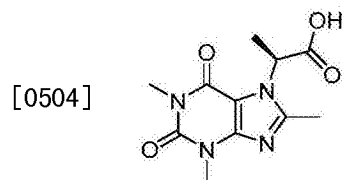
[0499] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm): 10.50(s,1H),7.80(s,1H),7.70-7.61(m,5H),7.53(d,J=4.4Hz,1H),5.22(s,2H),3.44(s,3H),3.20(s,3H),2.42(s,3H)。MS(ESI):m/z 408.5[M-H] $^-$ 。LC-MS:96%的纯度。

[0500] 化合物67:(S)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺。



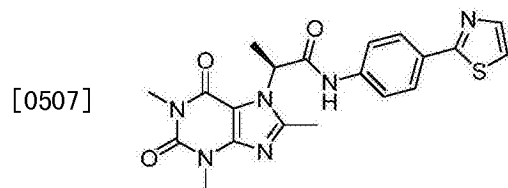
[0502] 步骤1:(S)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0503] 使用如所述的光延反应条件制备中间体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm):5.50(q,J=7.2Hz,1H),4.11(q,J=3.6Hz,2H),3.41(s,3H),3.19(s,3H),2.46(s,3H),1.66(d,J=7.2Hz,3H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:m/z 295.1(M+H),具有57.79%(所期望)的纯度。LCMS:m/z 279(M+H),具有31%的纯度。



[0505] 步骤2:(S)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

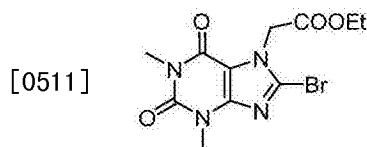
[0506] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm):13.03(brs,1H),5.43(q,J=6.8Hz,1H),3.41(s,3H),3.20(s,3H),2.45(s,3H),1.66(d,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:m/z 267.1[M+H] $^+$ 。LC-MS:98%的纯度。



[0508] 步骤3:(S)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酰胺的制备。

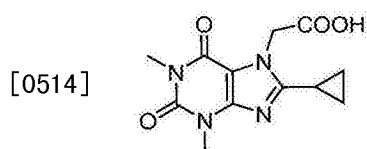
[0509] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz;DMSO- d_6) δ (ppm):9.99(s,1H),7.89-7.82(m,3H),7.71-7.65(m,3H),5.74(q,J=6.9Hz,1H),3.46(s,3H),3.33(s,3H),3.19(s,3H),1.77(d,J=7.2Hz,3H)。LC-MS:m/z 422.9[M-H] $^-$ (95%)和90%对映体过量。

[0510] 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯的制备。



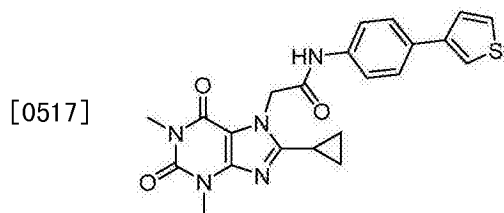
[0512] 在室温向可商购获得的8-溴-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.2M)中的溶液中添加乙酸溴乙酯(1.2当量)、K₂CO₃(2.5当量)并且升温到70℃,持续4小时。将反应混合物冷却到室温,然后倒入冰水中以使粗化合物沉淀。将固体过滤并且用水洗涤,在真空下干燥。用异丙醇使所得固体重结晶,得到产物。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃)δ(ppm):5.12(s,2H),4.28(q,J=7.6Hz,2H),3.58(s,3H),3.38(s,3H),1.32(t,J=6.8Hz,3H)。MS(ESI):m/z 331[M+H]⁺。

[0513] 化合物68:N-(4-(噻吩-3-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



[0515] 步骤1:2-(8-环丙基-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

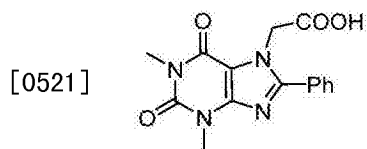
[0516] 使用如所述的铃木法C反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):13.30(brs,1H),5.20(s,2H),3.37(s,3H),3.19(s,3H),2.15-2.12(m,1H),1.05(d,J=2.8Hz,2H),0.98(d,J=2.8Hz,2H)。MS(ESI):m/z 279[M+H]⁺。LC-MS:88%的纯度。



[0518] 步骤2:2-(8-环丙基-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0519] 使用如所述的酰胺偶合反应条件制备产物。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):10.46(s,1H),7.78(s,1H),7.69-7.52(m,5H),7.52(d,J=4.4Hz,1H),5.32(s,2H),3.39(s,3H),3.19(s,3H),2.15(m,1H),1.06-1.02(m,4H)。MS(ESI):m/z 436[M+H]⁺。LC-MS:94%的纯度。

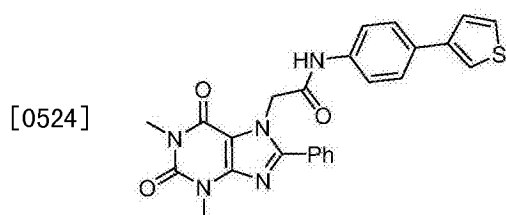
[0520] 化合物69:N-(4-(噻吩-3-基)苯基)-2-(1,3,8-三甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酰胺。



[0522] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-8-苯基-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

[0523] 使用如所述的铃木法C反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):

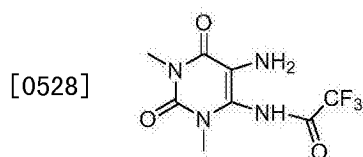
13.38(brs, 1H), 7.67-7.57(m, 5H), 5.01(s, 2H), 3.49(s, 3H), 3.25(s, 3H)。MS(ESI): m/z 315[M+H]⁺。LC-MS: 94%的纯度。



[0525] 步骤2: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-苯基-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

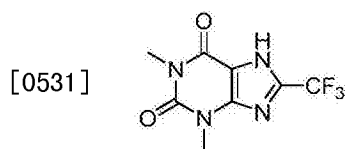
[0526] 使用如所述的酰胺偶合反应条件制备产物。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) δ(ppm): 10.53(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.72-7.67(m, 5H), 7.61-7.53(m, 6H), 5.21(s, 2H), 3.51(s, 3H), 3.24(s, 3H)。MS(ESI): m/z 472[M+H]⁺。LC-MS: 98%的纯度。

[0527] 化合物70: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。



[0529] 步骤1: N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备。

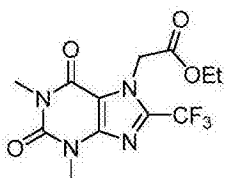
[0530] 在室温向经过搅拌的可商购获得的5,6-二氨基-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1当量)于苯(0.06M)中的溶液中添加三氟乙酸(1当量)并且将所得的反应混合物加热到回流,持续4小时。在起始物质耗完之后,将反应混合物冷却到室温并且在真空下浓缩。将残余物用乙醚洗涤并且干燥,得到呈棕色固体状的中间体N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.76(s, 1H), 6.97(s, 2H), 3.32(s, 3H), 3.11(s, 3H)。LC-MS: m/z 264.9(M-H), 具有84%的纯度。



[0532] 步骤2: 1,3-二甲基-8-(三氟甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮的制备。

[0533] 将N-(5-氨基-1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)-2,2,2-三氟乙酰胺与P₂O₅(w/w)混合并且加热到200°C,持续15小时。将黑色物质冷却到室温并且用冰淬灭并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的乙酸乙酯层经过Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化,得到呈淡棕色固体状的中间体1,3-二甲基-8-(三氟甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 3.34(s, 3H), 3.26(brs, 1H), 3.24(s, 3H)。LC-MS: m/z 249.0(M+H), 具有88%的纯度。

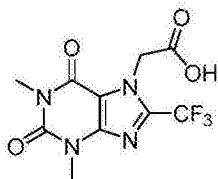
[0534]



[0535] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸乙酯的制备。

[0536] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.28(s, 2H), 4.31-4.25(q, J=7.2Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 3.40(s, 3H), 1.29-1.21(t, J=7.2Hz, 3H)。

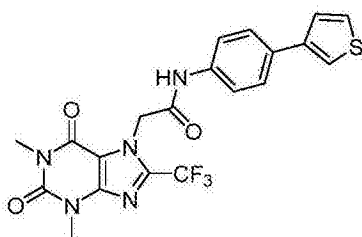
[0537]



[0538] 步骤4:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

[0539] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。LC-MS:m/z 307.3(M+H), 具有41%的纯度。

[0540]

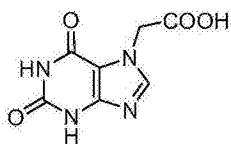


[0541] 步骤5:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0542] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.57(s, 1H), 7.79-7.70(m, 1H), 7.68-7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.61-7.55(m, 3H), 7.52-7.50(dd, J₁=3.2Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 5.43(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.22(s, 3H)。LC-MS:m/z 464.02(M+H), 具有97%的纯度。

[0543] 化合物71:2-(2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

[0544]

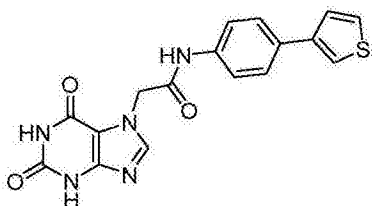


[0545] 步骤1:2-(2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

[0546] 在室温向于水(1.5M)中的可商购获得的1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(1当量)中添加2M NaOH溶液(0.65M)并且将所得溶液搅拌30分钟并且添加氯乙酸(1当量)并且使所得的反应混合物回流5小时。将反应混合物冷却到室温并且搅拌16小时。通过过滤去除沉淀的固体并且用浓HCl(pH 2)将水酸化。通过过滤收集固体,将所述固体用热乙醇洗涤,得到呈白

色固体状的中间体2-(2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):13.35(brs, 1H), 11.59(s, 1H), 10.88(brs, 1H), 7.91(s, 1H), 5.0(s, 2H)。LC-MS:m/z 211.1(M+H), 具有97%的纯度。

[0547]

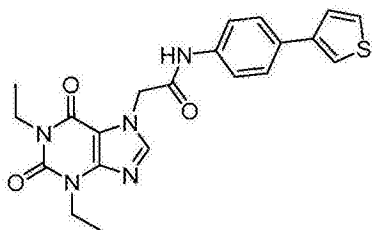


[0548] 步骤2:2-(2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0549] 使用如所述的酰胺偶合法D反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 11.60(s, 1H), 10.88(brs, 1H), 10.43(brs, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80-7.79(d, J=2Hz, 1H), 7.70-7.67(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61-7.59(m, 3H), 7.53-7.52(d, J=4.8Hz, 1H), 5.14(s, 2H)。LC-MS:m/z 366.10(M-H), 具有95.43%的纯度。HPLC:在278nm, 具有96%的纯度。

[0550] 化合物72:2-(1,3-二乙基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

[0551]

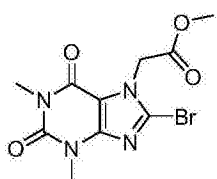


[0552] 步骤3:2-(1,3-二乙基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0553] 向经过搅拌的2-(2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺(1当量)于N,N-二甲基甲酰胺(0.03M)中的溶液中添加K₂CO₃(2.5当量)并且在室温搅拌15分钟。将碘乙烷(2.5当量)添加到反应混合物中并且在室温再搅拌4小时。在完成之后,将水添加到反应混合物中并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过无水Na₂SO₄干燥,并且在真空下浓缩,并且通过柱色谱纯化,得到呈灰白色固体状的产物2-(1,3-二乙基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm):10.48(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.70-7.68(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62-7.61(m, 3H), 7.54-7.53(d, J=4.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.06-4.04(m, 2H), 3.89-3.87(m, 2H), 1.27-1.23(t, J=6.8Hz, 3H), 1.11-1.08(t, J=6.8Hz, 3H)。LC-MS:m/z 424.12(M+H), 具有99%的纯度。

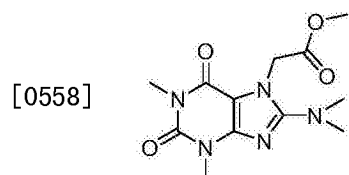
[0554] 化合物73:2-(8-(二甲氨基)-1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

[0555]



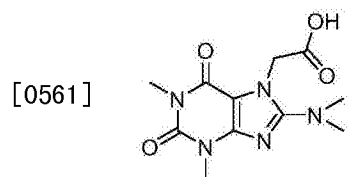
[0556] 步骤1: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3'-甲氧基联苯-4-基)乙酰胺的制备。

[0557] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 5.19(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 332(M+H)。



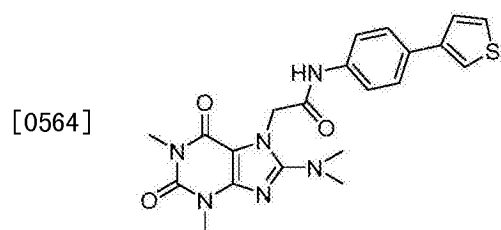
[0559] 步骤2: 2-(8-(二甲氨基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯的制备。

[0560] 使2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(3'-甲氧基联苯-4-基)乙酰胺(1当量)于含11%二甲胺的2M乙醇溶液(1当量)中的溶液回流18小时。在起始物质耗尽之后,将反应混合物在真空中浓缩并且用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化,得到中间体2-(8-(二甲氨基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 5.00-4.98(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.38(s, 3H), 3.16(s, 3H), 2.93(s, 6H)。LC-MS:m/z 297(M+H+41)。



[0562] 步骤3: 2-(8-(二甲氨基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

[0563] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。LC-MS:m/z 282(M+H)。

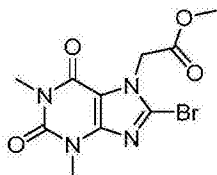


[0565] 步骤4: 2-(8-(二甲氨基)-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0566] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 10.42(s, 1H), 7.79-7.78(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.67(s, 1H), 7.62-7.60(m, 3H), 7.52(dd, J=5Hz, J=1Hz, 1H), 5.02(s, 2H), 3.41(s, 3H), 3.17(s, 3H), 2.97(s, 6H)。LC-MS:m/z 439(M+H), 具有97%的纯度。

[0567] 化合物74: 2-(1,3-二甲基-8-吗啉代-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

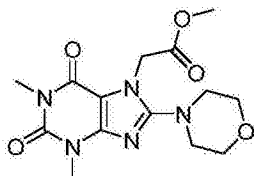
[0568]



[0569] 步骤1:2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯的制备。

[0570] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 5.19(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 332(M+H)。

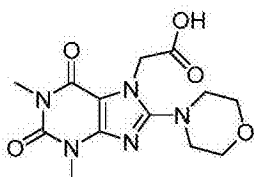
[0571]



[0572] 步骤2:2-(1,3-二甲基-8-吗啉代-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯的制备。

[0573] 使经过搅拌的2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯(1当量)和吗啉(5当量)于DMF(0.4M)中的溶液回流2小时。在起始物质耗尽之后,将反应混合物用水淬灭并且用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经过Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱将粗化合物纯化,得到中间体2-(1,3-二甲基-8-吗啉代-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 4.94(s, 2H), 3.71-3.69(m, 6H), 3.17(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.16-3.13(m, 5H)。LC-MS:m/z 338(M+H)。

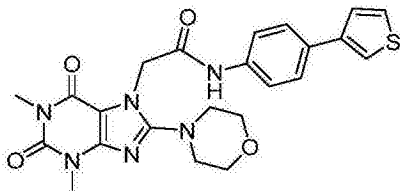
[0574]



[0575] 步骤3:2-(1,3-二甲基-8-吗啉代-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

[0576] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 4.83(s, 2H), 3.72-3.70(m, 3H), 3.39(s, 3H), 3.18(s, 3H), 3.16-3.14(m, 5H)。LC-MS:m/z 324(M+H)。

[0577]

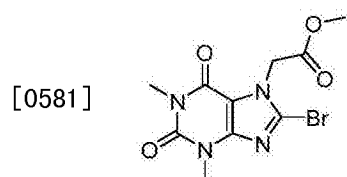


[0578] 步骤4:2-(1,3-二甲基-8-吗啉代-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

[0579] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 10.45(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.69-7.67(m, 2H), 7.63-7.60(m, 3H), 7.52(m, 1H), 4.97(s, 2H),

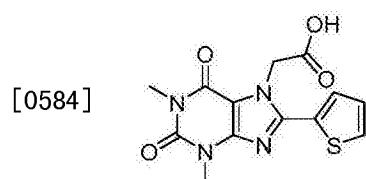
3.70(t, J=4.4Hz, 4H), 3.42(s, 3H), 3.21(t, J=4.4Hz, 4H), 3.19(s, 3H)。LC-MS: m/z 481(M+H), 具有99%的纯度。

[0580] 化合物75: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。



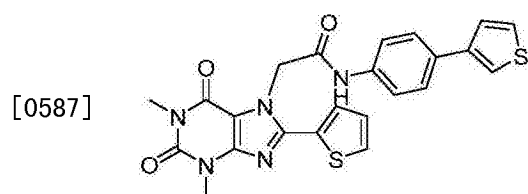
[0582] 步骤1: 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯的制备。

[0583] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 5.19(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS: m/z 332(M+H)。



[0585] 步骤2: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸的制备。

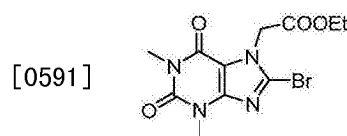
[0586] 使用如所述的铃木偶合法C反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 7.87-7.85(m, 1H), 7.55-7.54(m, 1H), 7.27-7.24(m, 1H), 5.28(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.24(s, 3H)。LC-MS: m/z 321(M+H)。



[0588] 步骤3: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-8-(噻吩-2-基)-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺的制备。

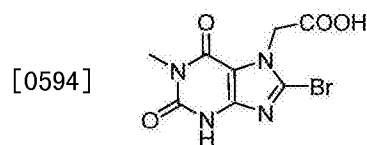
[0589] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 10.61(s, 1H), 7.85(dd, J=5.0Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.80-7.79(m, 1H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.62-7.59(m, 4H), 7.54(dd, J=15.8Hz, J=1.2Hz, 1H), 7.25-7.23(m, 1H), 5.44(s, 2H), 3.49(s, 3H), 3.24(s, 3H)。LC-MS: m/z 478(M+H), 具有98%的纯度。

[0590] 化合物76: 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。



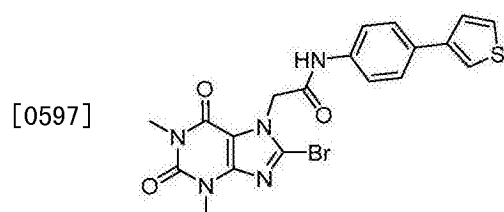
[0592] 步骤1: 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸甲酯。

[0593] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 5.19(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 332(M+H)。



[0595] 步骤2: 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙酸。

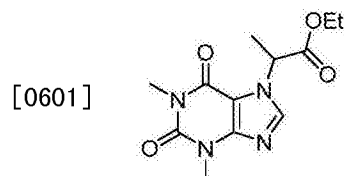
[0596] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.60(brs, 1H), 5.06(s, 2H), 3.32(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LC-MS:m/z 316.94, 318.94M-H, M-H+2), 具有99%的纯度。



[0598] 步骤3: 2-(8-溴-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)乙酰胺。

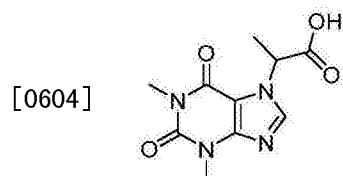
[0599] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.57(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.62-7.59(m, 3H), 7.52(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.43(s, 3H), 3.21(s, 3H)。LC-MS:m/z 474.20(M+H), 具有96.04%的纯度。HPLC: 在279nm, 具有97%的纯度。

[0600] 化合物77: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基吡嗪-3-基)丙酰胺。



[0602] 步骤1: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

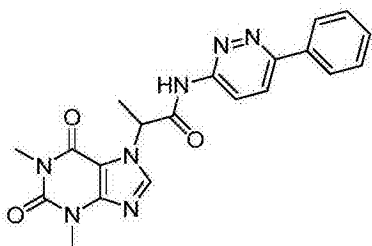
[0603] 使用如所述的光延反应条件制备中间体。LC-MS:m/z 281(M+H), 具有46%的纯度。



[0605] 步骤2: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0606] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆)δ(ppm): 13.27(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 5.49-5.44(q, J=7.5Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.76-1.74(d, J=7.5Hz, 3H)。

[0607]

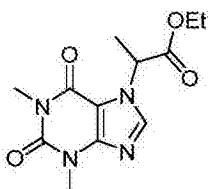


[0608] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)丙酰胺的制备。

[0609] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm): 11.78(s,1H), 8.50-8.46(m,1H), 8.02-8.00(dd, $J=6.8, 3.2\text{Hz}$, 2H), 7.90-7.86(m,1H), 7.51-7.48(m,3H), 6.02-5.94(q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.61(s,3H), 3.44(s,3H), 1.97-1.95(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。MS(ESI): m/z 406.21[M+H] $^+$ 。

[0610] 化合物78:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基)丙酰胺。

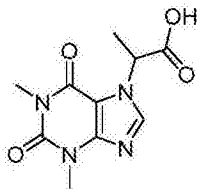
[0611]



[0612] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0613] 使用如所述的光延反应条件制备中间体。LC-MS: m/z 281(M+H), 具有46%的纯度。

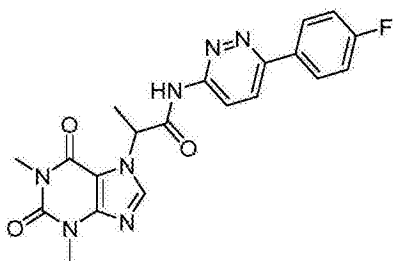
[0614]



[0615] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0616] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.27(br s,1H), 8.21(s,1H), 5.49-5.44(q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.44(s,3H), 3.21(s,3H), 1.76-1.74(d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0617]

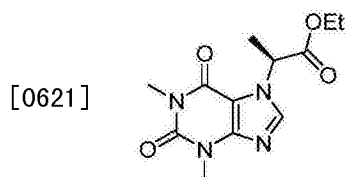


[0618] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(4-氟苯基)哒嗪-3-基)丙酰胺的制备。

[0619] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CDCl_3) δ (ppm): 10.39(s,1H), 8.46-8.44(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.03-8.00(m,2H), 7.88(s,1H), 7.84-7.82(d, J

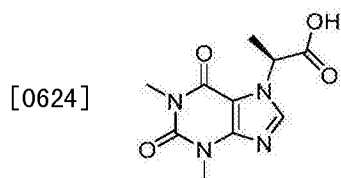
=9.2Hz, 1H), 7.21-7.16(t, J=8.4Hz, 2H), 5.91-5.87(q, J=7.1Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.45(s, 3H), 1.96-1.94(d, J=7.1Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 422[M-H]⁺。

[0620] 化合物79: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。



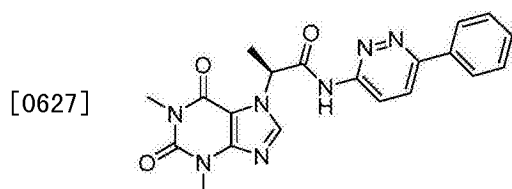
[0622] 步骤1: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0623] 使用如所述的光延反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) δ(ppm): 7.76(s, 1H), 5.62(q, J=7.6Hz, 1H), 4.25(q, J=6.8Hz, 2H), 3.61(s, 3H), 3.39(s, 3H), 1.85(d, J=7.6Hz, 3H), 1.29(d, J=7.2Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 281[M+H]⁺。LC-MS: m/z 281(M+H), 具有48%的纯度。



[0625] 步骤2: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0626] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) δ(ppm): 13.28(brs, 1H), 8.21(s, 1H), 5.47(q, J=7.6Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.75(d, J=7.6Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 253.3[M+H]⁺。LC-MS: 99%的纯度。

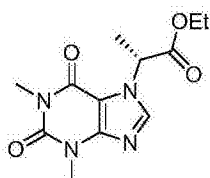


[0628] 步骤3: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)丙酰胺的制备。

[0629] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H-NMR(400MHz; DMSO-d₆) δ(ppm): 11.78(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27(dd, J=9.2Hz, J=9.2Hz, 2H), 8.1(d, J=6.4Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 3H), 5.84(d, J=7.6Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.9(d, J=7.6Hz, 3H)。MS(ESI): m/z 406.21[M+H]⁺。LC-MS: 97%的纯度。

[0630] 化合物80: (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧化-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

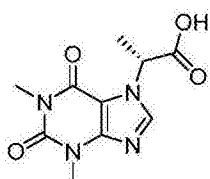
[0631]



[0632] 步骤1:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0633] 使用如所述的光延反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):7.76(s,1H),5.62(q,J=7.6Hz,1H),4.25(q,J=6.8Hz,2H),3.61(s,3H),3.39(s,3H),1.85(d,J=7.6Hz,3H),1.29(d,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI):m/z 281[M+H]⁺。LC-MS:m/z 281(M+H),具有48%的纯度。

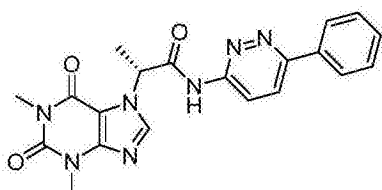
[0634]



[0635] 步骤2:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0636] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H-NMR(400MHz;DMSO-d₆)δ(ppm):13.28(brs,1H),8.21(s,1H),5.47(q,J=7.6Hz,1H),3.44(s,3H),3.21(s,3H),1.75(d,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI):m/z 253.3[M+H]⁺。LC-MS:99%的纯度。

[0637]

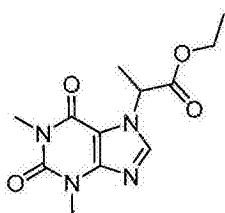


[0638] 步骤3:(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-苯基哒嗪-3-基)丙酰胺的制备。

[0639] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。¹H-NMR(400MHz;CDCl₃)δ(ppm):10.61(s,1H),8.47(d,J=9.6Hz,1H),8.01(dd,J=2.4Hz,J=5.6Hz,2H),7.89(s,1H),7.86(s,1H),7.49(d,J=6.8Hz,3H),5.98(d,J=6.8Hz,1H),3.61(s,3H),3.43(s,3H),1.96(d,J=7.6Hz,3H)。MS(ESI):m/z 406.21[M+H]⁺。LC-MS:97%的纯度。

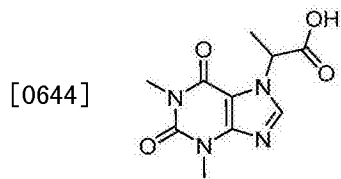
[0640] 化合物81:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)丙酰胺。

[0641]



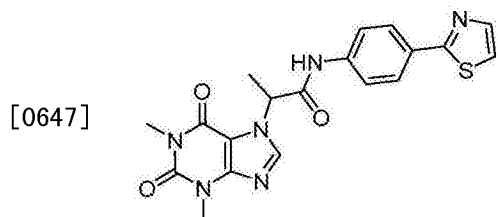
[0642] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

[0643] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 8.20(s, 1H), 5.55(q, J=7.2Hz, 1H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 3.45(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.75(d, J=7.2Hz, 3H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS:m/z 281(M+H)。



[0645] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

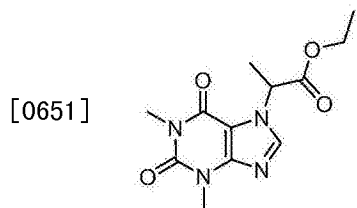
[0646] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 8.20(s, 1H), 5.47(q, J=7.2Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.75(d, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS:m/z 253(M+H)。



[0648] 步骤3:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)丙酰胺的制备。

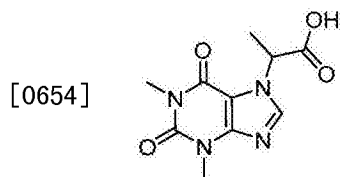
[0649] 使用如所述的酰胺偶合法D反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 10.65(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.93-7.91(m, 2H), 7.88(d, J=3.2Hz, 1H), 7.73-7.72(m, 2H), 7.70(m, 1H), 5.73-5.68(q, J=7.2Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 3.20(s, 3H), 1.85(d, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS:m/z 411(M+H), 具有99%的纯度。

[0650] 化合物82:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)丙酰胺。



[0652] 步骤1:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸乙酯的制备。

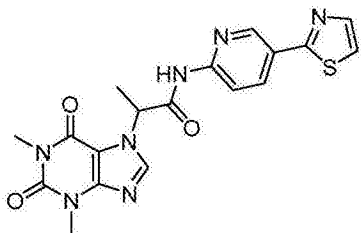
[0653] 使用如所述的烷基化法A反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm): 7.97(s, 1H), 5.59(q, J=7.60Hz, 1H), 4.24(q, J=7.20Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.36(s, 3H), 1.83(d, J=7.60Hz, 3H), 1.28(t, J=7.20Hz, 3H)。LC-MS:m/z 281(M+H)。



[0655] 步骤2:2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的制备。

[0656] 使用如所述的水解反应条件制备中间体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 8.19(s, 1H), 5.46(q, J=7.20Hz, 1H), 3.44(s, 3H), 3.21(s, 3H), 1.74(d, J=7.20Hz, 3H)。LC-MS: m/z 253(M+H)。

[0657]

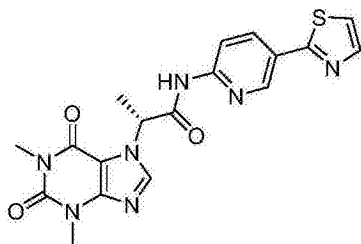


[0658] 步骤3: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(6-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)丙酰胺的制备。

[0659] 使用如所述的酰胺偶合法E反应条件制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 11.30(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.30-8.32(m, 2H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.95(d, J=2.00Hz, 1H), 7.82(d, J=2.00Hz, 1H), 5.80(q, J=7.20Hz, 3H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.86(d, J=7.20Hz, 3H)。LC-MS: m/z 412(M+H), 具有97%的纯度。

[0660] 化合物83: (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)丙酰胺。

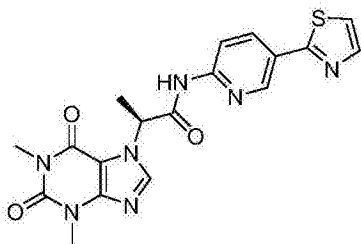
[0661]



[0662] 使用外消旋体的手性分离来制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 11.30(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.30-8.32(m, 2H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.95(d, J=2.00Hz, 1H), 7.82(d, J=2.00Hz, 1H), 5.80(q, J=7.20Hz, 3H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.86(d, J=7.20Hz, 3H)。

[0663] 化合物84: (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-2-基)丙酰胺。

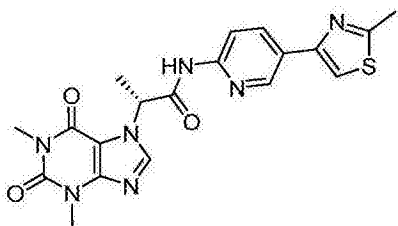
[0664]



[0665] 使用外消旋体的手性分离来制备产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm): 11.30(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.30-8.32(m, 2H), 8.09-8.11(m, 1H), 7.95(d, J=2.00Hz, 1H), 7.82(d, J=2.00Hz, 1H), 5.80(q, J=7.20Hz, 3H), 3.46(s, 3H), 3.19(s, 3H), 1.86(d, J=7.20Hz, 3H)。

[0666] 化合物85: (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶-2-基)丙酰胺。

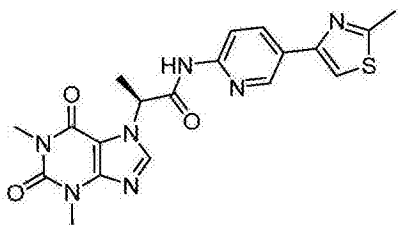
[0667]



[0668] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。通过手性制备型HPLC分离异构体,得到(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶-2-基)丙酰胺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.18(1H,s),8.94-8.93(1H,d,J=2.4Hz),8.33(1H,s),8.30-8.27(1H,dd,J₁=2.4Hz,J₂=6.4Hz),8.05-8.03(1H,d,J=8.8Hz),8.01(1H,s),5.80-5.78(1H,m)3.45(3H,s),3.19(3H,s),2.72(3H,s),1.86-1.84(3H,d,J=7.6Hz)。LC-MS:m/z 426.12(M+H),具有97.84%的纯度。HPLC:在254nm,具有97%的纯度。手性HPLC:99%。比旋度:+137度。

[0669] 化合物86:(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶-2-基)丙酰胺。

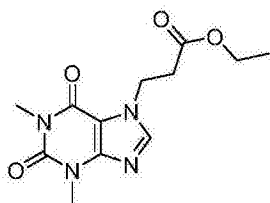
[0670]



[0671] 使用如所述的酰胺偶合法A反应条件制备产物。通过手性制备型HPLC分离异构体,得到100mg的(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3-二氢-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶-2-基)丙酰胺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ(ppm):11.18(s,1H),8.94-8.93(d,J=2.4Hz,1H),8.33(s,1H),8.30-8.27(dd,J₁=2.4Hz,J₂=6.4Hz,1H),8.05-8.03(d,J=8.8Hz,1H),8.01(s,1H),5.80-5.78(q,J=7.5Hz,1H)3.45(s,3H),3.19(s,3H),2.72(s,3H),1.86-1.84(d,J=7.6Hz,3H)。LC-MS:m/z 426.12(M+H),具有98.38%的纯度。HPLC:在254nm,具有97%的纯度。手性HPLC:99%。比旋度:-127度。

[0672] 化合物87:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺。

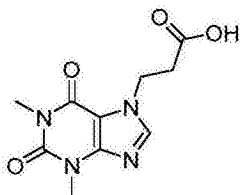
[0673]



[0674] 步骤1:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)丙酸乙酯的制备。

[0675] 使用烷基化条件制备中间体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):8.03(s,1H),4.46(t,J=6.8Hz,2H),4.05(q,t=6.6Hz,2H),3.42(s,3H),3.24(s,3H),2.93(t,J=6.6Hz,2H),1.15(t,J=6.8Hz,3H)。LC-MS:m/z 281(M+H)。

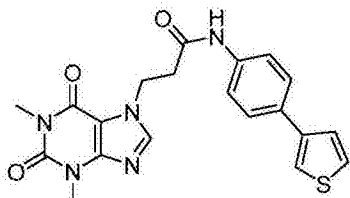
[0676]



[0677] 步骤2:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)丙酸的制备。

[0678] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 8.01(s, 1H), 4.43(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.42(s, 3H), 3.24(s, 3H), 2.84(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。LC-MS: m/z 253(M+H)。

[0679]

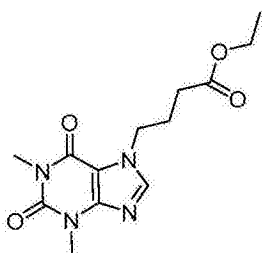


[0680] 步骤3:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丙酰胺的制备。

[0681] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 9.99(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.75(br s, 1H), 7.64-7.55(m, 5H), 7.51-7.49(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.54(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.42(s, 3H), 2.96(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H)。LC-MS: m/z 410(M+H), 具有99%的纯度。

[0682] 化合物88:4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丁酰胺。

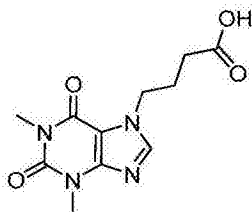
[0683]



[0684] 步骤1:4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)丁酸乙酯的制备。

[0685] 使用烷基化条件制备中间体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 -d) δ 7.55(s, 1H), 4.37(t, $J=6.80\text{Hz}$, 2H), 4.13(q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 3.59(s, 3H), 3.41(s, 3H), 2.32(t, $J=6.80\text{Hz}$, 2H), 2.21(p, $J=6.80\text{Hz}$, 2H), 1.25(q, $J=7.20\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: m/z 295(M+H), 具有98%的纯度。

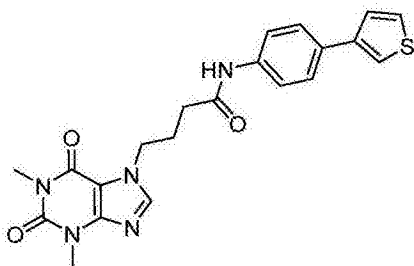
[0686]



[0687] 步骤2:4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)丁酸的制备。

[0688] 使用水解条件制备中间体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.05(s, 1H), 4.26(t, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 3.42(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.19(t, $J=7.20\text{Hz}$, 2H), 2.01(q, $J=7.20\text{Hz}$, 2H)。LC-MS: m/z 267(M+H)。

[0689]

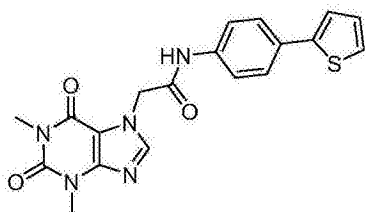


[0690] 步骤3: 4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-3-基)苯基)丁酰胺的制备。

[0691] 使用酰胺偶合法A反应条件制备最终产物。¹H NMR(甲醇-d₄) δ 7.92(s, 1H), 7.53-7.57(m, 3H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.43-7.45(m, 1H), 7.40-7.41(m, 1H), 4.45(t, J=6.80Hz, 2H), 3.45(s, 3H), 3.33(s, 3H), 2.43(t, J=6.80Hz, 2H), 2.31(p, J=6.80Hz, 2H)。LCMS(ESI) m/z 424(MH⁺), 具有97%的纯度。

[0692] 化合物89: 2-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-2-基)苯基)乙酰胺。

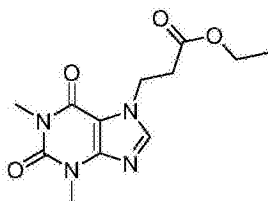
[0693]



[0694] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.48(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.62(s, 4H), 7.49(d, J=5.2Hz, 1H), 7.43(d, J=3.6Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 5.22(s, 2H), 3.47(s, 3H), 3.21(s, 3H)。LC-MS: m/z 396(M+H), 具有97%的纯度。

[0695] 化合物90: 3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-2-基)苯基)丙酰胺。

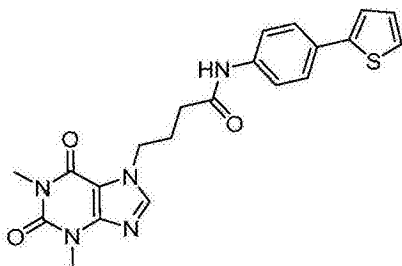
[0696]



[0697] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.05(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.57(s, 4H), 7.47(d, J=5.2Hz, 1H), 7.40(d, J=3.6Hz, 1H), 7.10(t, J=4.2Hz, 1H), 4.54(t, J=6.4Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.96(t, J=6.4Hz, 2H)。LC-MS: m/z 410(M+H), 具有97%的纯度。

[0698] 化合物91: 4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻吩-2-基)苯基)丁酰胺。

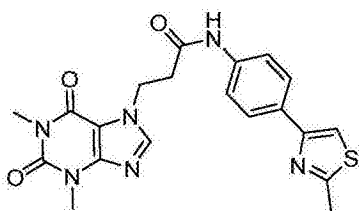
[0699]



[0700] ^1H NMR(甲醇- d_4) δ 7.92(s,1H),7.47-7.55(m,4H),7.30-7.32(m,2H),7.06(t,J=4.40Hz,1H),4.45(t,J=6.80Hz,2H),3.45(s,3H),3.33(s,3H),2.43(t,J=6.80Hz,2H),2.30(p,J=6.80Hz,2H)。LCMS(ESI)m/z 424(MH⁺)。LCMS(ESI)m/z 424(MH⁺),具有98%的纯度。

[0701] 化合物92:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基)丙酰胺。

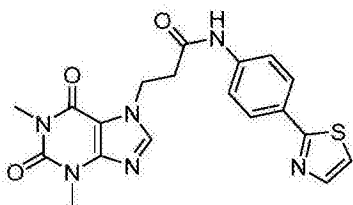
[0702]



[0703] ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.92(s,1H),7.78-7.80(m,2H),7.54-7.55(m,3H),4.67(t,J=6.00Hz,2H),4.55(bs,1H),3.52(s,3H),3.37(s,3H),3.01(t,J=6.00Hz,2H),2.73(s,3H)。LC-MS:m/z 425(M+H),具有99%的纯度。

[0704] 化合物93:3-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)丙酰胺。

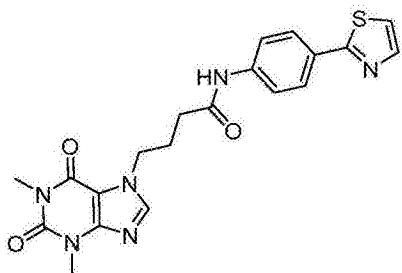
[0705]



[0706] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.17(s,1H),8.00(s,1H),7.85-7.88(m,3H),7.65-7.70(m,3H),4.54(t,J=6.40Hz,2H),3.42(s,3H),2.99(t,J=6.40Hz,2H)。LC-MS:m/z 411(M+H),具有99%的纯度。

[0707] 化合物94:4-(1,3-二甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)-N-(4-(噻唑-2-基)苯基)丁酰胺。

[0708]



[0709] ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.95(s,1H),7.86(d,J=8.80Hz,2H),7.82(d,J=

3.20Hz, 1H), 7.61(d, J=8.80Hz, 2H), 7.55(d, J=3.20Hz, 1H), 4.45(t, J=6.80Hz, 2H), 3.45(s, 3H), 3.33(s, 3H), 2.45(t, J=6.80Hz, 2H), 2.31(p, J=6.80Hz, 2H)。LC-MS:m/z 425 (M+H), 具有96%的纯度。

[0710] 应用实施例1

[0711] 材料和方法:

[0712] 细胞系和培养条件:

[0713] HEK293-STF细胞系修饰自被STF报告基因转染的人胚肾细胞系HEK293。HEK293-STF3A细胞系从HEK293-STF细胞系被进一步修饰以表达Wnt3A。使用这一细胞系来鉴定调节Wnt通路的早期信号转导组分或晚期信号转导组分的化合物。使用L-Wnt3A(ATCC, 编号CRL-2647)细胞系提供Wnt3A条件培养基。将这三种细胞系培养在含有10%FBS(胎牛血清)的DMEM(杜氏改良伊格氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))中, 在37°C、5%CO₂下孵育。

[0714] 细胞活力测定:

[0715] 将于75μl的培养基中的5000个细胞接种到黑色96孔板(Greiner公司, 编号: 655090)的每一个孔中并且在37°C孵育过夜。将25μl连续稀释的化合物添加到细胞中, 得到50μM至1.5nM的最终浓度。在处理1天之后, 将100μl的CellTiter-Glo®发光细胞活力测定试剂(编号: G7571, 普洛麦格公司(Promega))添加到每一个孔中并且在室温孵育10分钟。使用Tecan Safire2®微孔板读数器测量发光。

[0716] STF3A测定:

[0717] 将于75μl的培养基中的2×10⁴个HEK293-STF3A细胞接种到白色96孔板(Greiner公司, 编号: 655098)的每一个孔中并且在37°C孵育过夜。将25μl连续稀释的化合物添加到细胞中, 得到50μM至1.5nM的最终浓度。在处理1天之后, 将100μl的Steady-Glo®荧光素酶测定试剂(编号: E2520, 普洛麦格公司)添加到每一个孔中并且在室温孵育10分钟。使用Tecan Safire2®板读数器测量发光。

[0718] STF/WNT3A条件培养基(STF/WNT3A CM)测定:

[0719] 将L-Wnt3A细胞以3×10⁴个细胞/毫升培养在三个T-175烧瓶中, 每个烧瓶有30ml培养基。在孵育4天之后, 收集Wnt3A条件培养基, 然后以2000rpm离心10分钟以去除碎片。如果不立即使用的话, 那么将Wnt3A条件培养基储存在-20°C。

[0720] 将于25μl的培养基中的2×10⁴个HEK293-STF细胞添加到白色96孔板(Greiner公司, 编号: 655098)的每一个孔中。将25μl连续稀释的化合物添加到细胞中。在孵育4小时之后, 将100μl的Wnt-3A条件培养基添加到细胞中。化合物的最终浓度在33μM至1nM的范围。在37°C孵育1天之后, 将100μl的Steady-Glo®荧光素酶测定试剂(编号: E2520, 普洛麦格公司)添加到每一个孔中并且在室温孵育10分钟。使用Tecan Safire2®微孔板读数器测量发光。

[0721] 结果:

[0722]

化合物	STF3A IC50 μ M
1	<0.1
2	<0.1
3	<1
4	<1
5	<0.1
6	<1
7	>10
8	<5
9	<0.1
10	<1
11	<0.1
12	<5
13	>10
14	<1
15	<0.1
16	<1
17	>10
18	<0.1
19	<0.1
20	<0.1
21	<0.1
22	<0.1
23	<0.1
24	<1
25	<0.1
26	<0.1
27	>10
28	>10
29	<0.1
30	<0.1
31	<5
32	<0.1
33	<0.1
34	<0.1
35	<0.1
36	<0.1
37	<0.1
38	<0.1
39	>10
40	<1
41	<0.1
42	>10
43	>10
44	>10
45	<0.1
46	<1
47	<1

化合物	STF3A IC50 μ M
48	<1
49	<1
50	<1
51	<1
52	<1
53	<0.1
54	<0.1
55	<5
56	<1
57	<0.1
58	>10
59	<0.1
60	<1
61	<0.1
62	<0.1
63	<1
64	<0.1
65	>10
66	<0.1
67	<1
68	<0.1
69	<0.1
70	<0.1
71	>10
72	<0.1
73	<0.1
74	<1
75	<1
76	<0.1
77	<0.1
78	<1
79	<0.1
80	>10
81	<0.1
82	<0.1
83	<10
84	<0.1
85	<5
86	<0.1
87	<0.1
88	<0.1
89	<0.1
90	<0.1
91	<0.1
92	<1
93	<1
94	<1

[0723] MMTV-WNT1肿瘤模型：

[0724] 为了测试化合物5阻止Wnt驱动的肿瘤生长的体内功效,将来自两个独立的MMTV-WNT1肿瘤的碎片原位移植到雌性裸小鼠体内。每天将小鼠用30mg/kg的媒介物或化合物5处理一次,持续19天。隔日测量一次肿瘤体积。用化合物5进行的处理减少了所有经过处理的小鼠的肿瘤生长。还观测到在处死时所收集的肿瘤重量显著减轻。结果示于图1中。

[0725] 细胞质和核 β -连环蛋白实验

[0726] 结果:化合物5减少了肿瘤中的细胞质和核的 β -连环蛋白。针对 β -连环蛋白对肿瘤切片进行染色显示经过媒介物处理的肿瘤在细胞质和核中具有丰富的 β -连环蛋白。来自每一个处理组的两个代表性样品示于图2中。

[0727] 作为化合物5的目标功效标志物的磷酸化LRP6测定

[0728] Wnt的棕榈酰化对于Wnt/ β -连环蛋白信号转导来说是必要的。在Wnt由O-酰基转移酶porcupine棕榈酰化之后,它们被分泌并且随后与受体复合体结合,所述受体复合体由卷曲受体(同源受体)和辅助受体LRP5或LRP6组成(Cadigan和Peifer, 2009)。LRP5和LRP6是低密度脂蛋白受体(LDLR)相关蛋白家族的高度同源的单次跨膜蛋白。在结合Wnt后,LRP在多个位点(包括Thr 1479、Ser 1490以及Thr1493)上由诸如酪蛋白激酶1(CK1)、糖原合酶激酶3(GSK3)或MEK1的激酶磷酸化(Cervenka等, 2011; Tamai等, 2004; Zeng等, 2005)。磷酸化的LRP然后将轴素募集到膜并且随后激活 β -连环蛋白信号转导。

[0729] 本目标功效生物标志物测定测量出在用porcupine抑制剂(化合物5)处理后p-LRP6(即磷酸化LRP-6)(Ser1490)的水平降低。在体外用2 μ M的测试化合物处理的细胞显示出从4小时开始p-LRP6减少大于50%,没有观测到总LRP水平降低(图3)。抑制作用在化合物存在下保持直到72小时(数据未示)并且在已经去除了化合物之后保持直到12小时(数据未示)。

[0730] 虽然2 μ M在体外处理6小时之后产生了50%-60%抑制作用,但是3.3nM的化合物5在这一测定中仍将p-LRP6(Ser1490)抑制了约20%(图4)。低于3.3nM的浓度在HPAF-II胰腺腺癌细胞中不抑制p-LRP6(数据未示)。

[0731] 本申请的发明人已经证实这一测定对癌细胞和肿瘤组织以同样的方式起作用(数据未示)。

[0732] 参考文献:

[0733] Cadigan, K.M. 和 Peifer, M. (2009). Wnt signaling from development to disease: insights from model systems (Wnt信号转导从发育到疾病: 来自模型系统的见解). Cold Spring Harbor perspectives in biology 1, a002881.

[0734] Cervenka, I., Wolf, J., Masek, J., Krejci, P., Wilcox, W.R., Kozubik, A., Schulte, G., Gutkind, J.S. 以及 Bryja, V. (2011). Mitogen-activated protein kinases promote WNT/beta-catenin signaling via phosphorylation of LRP6 (有丝分裂原激活的蛋白激酶经由LRP6的磷酸化促进WNT/ β -连环蛋白信号转导). Molecular and cellular biology 31, 179-189.

[0735] Tamai, K., Zeng, X., Liu, C., Zhang, X., Harada, Y., Chang, Z. 以及 He, X. (2004). A mechanism for Wnt coreceptor activation (Wnt辅助受体激活的机制). Molecular cell 13, 149-156.

[0736] Zeng, X., Tamai, K., Doble, B., Li, S., Huang, H., Habas, R., Okamura, H.,

Woodgett, J. 以及 He, X. (2005). A dual-kinase mechanism for Wnt co-receptor phosphorylation and activation (Wnt 辅助受体磷酸化和激活的双重激酶机制). *Nature* 438, 873–877。

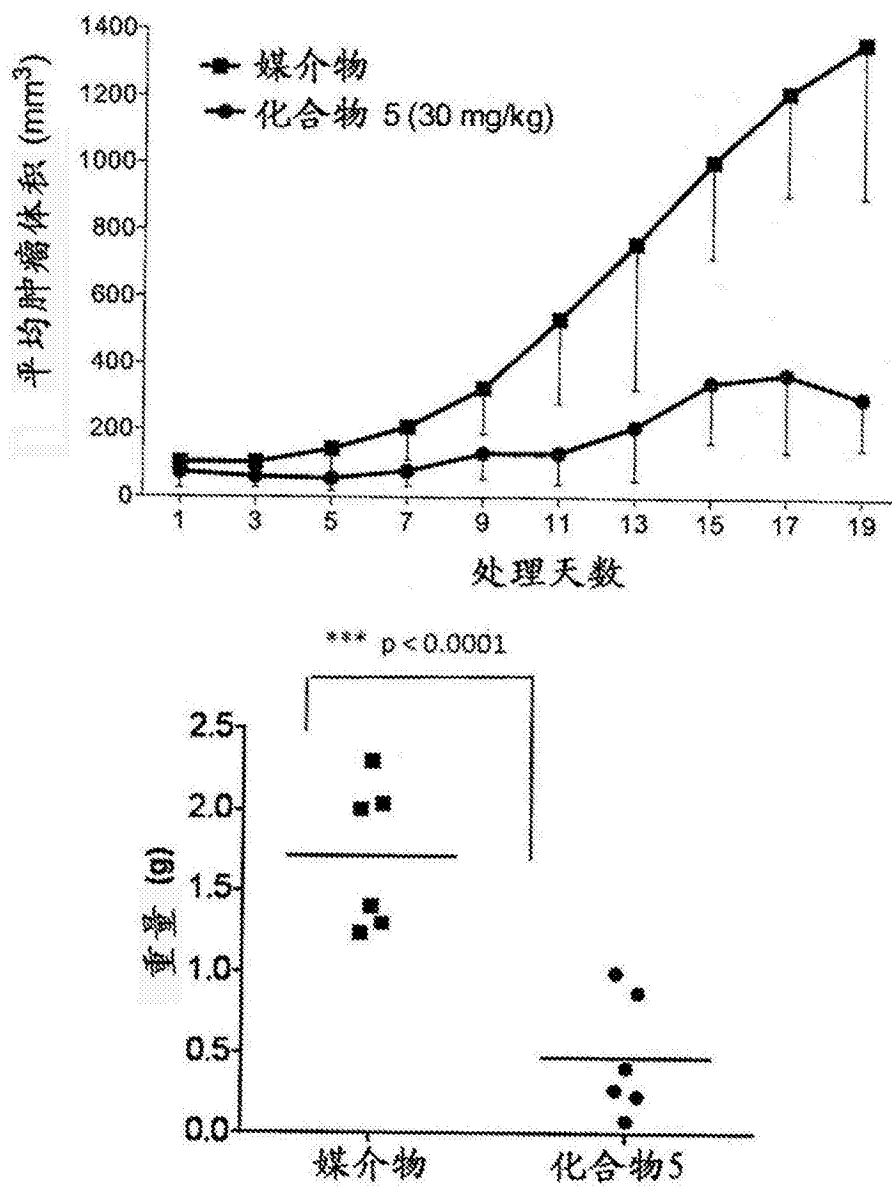
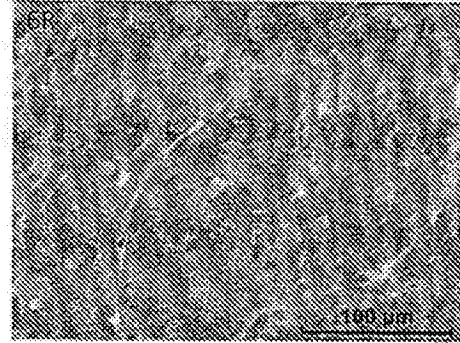
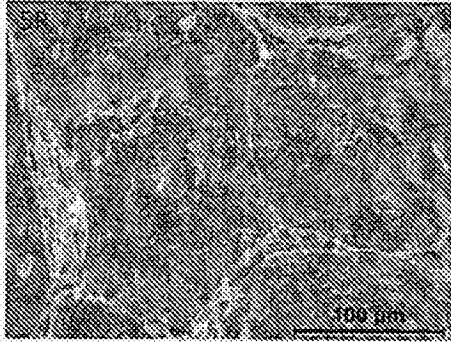


图1

媒介物



化合物5处理

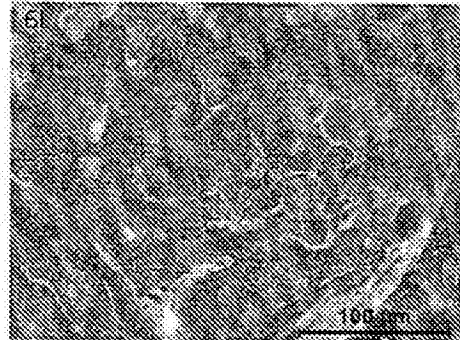
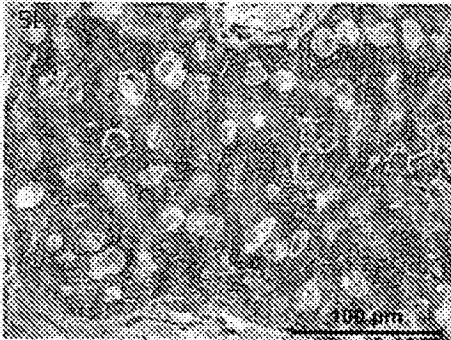
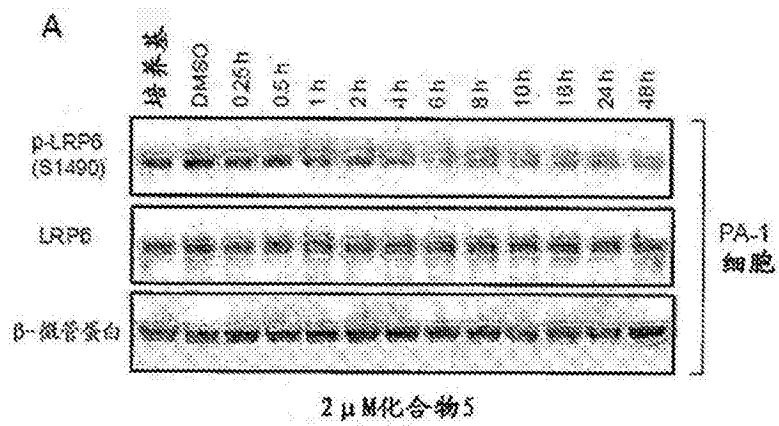


图2



B

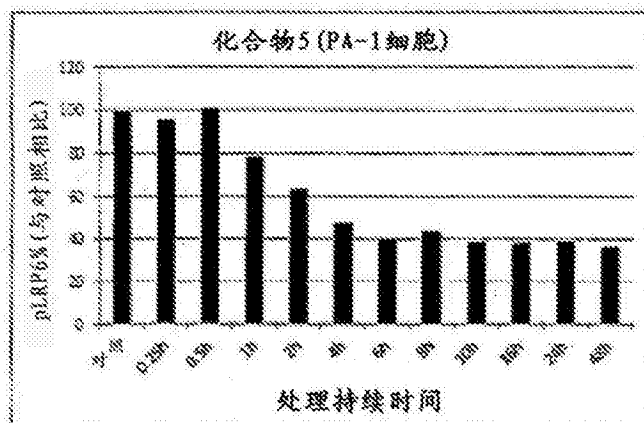
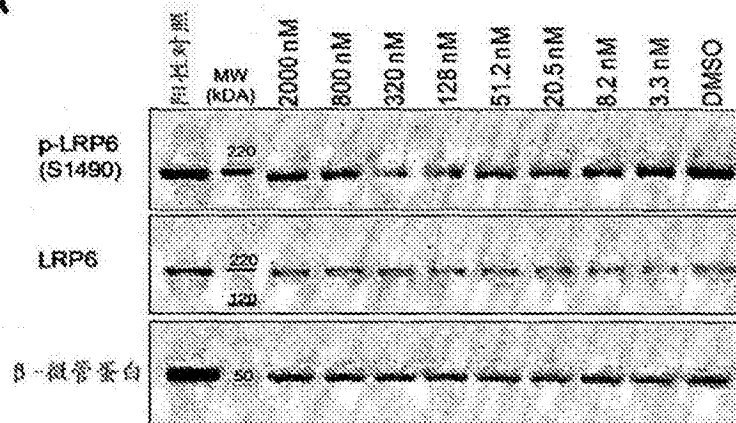


图3

A



B

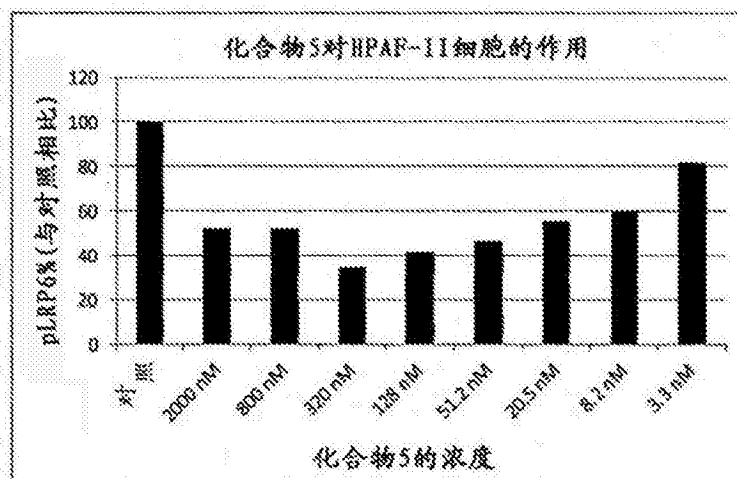


图4