

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2024年8月15日 (15.08.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/164818 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 473/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。梁化端(LIANG, Huaduan); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/072849

(22) 国际申请日: 2024年1月17日 (17.01.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202310083623.9 2023年2月8日 (08.02.2023) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。中国药科大学(CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU & PARTNERS,LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(72) 发明人: 王凯(WANG, Kai); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。曹征宇(CAO, Zhengyu); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。沈建华(SHEN, Jianhua); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。刘梦茹(LIU, Mengru); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。宋兆祥(SONG, Zhaoxiang); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。胡一信(HU, Yixin); 中国江苏省南京市鼓楼区童家巷24号, Jiangsu 210009 (CN)。许惕非(XU, Tifei); 中国上海市浦东新区张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。赵芳(ZHAO, Fang); 中国江苏省南京市

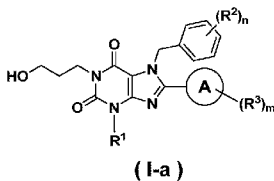
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: XANTHINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 黄嘌呤类化合物及其用途



(57) Abstract: A xanthine compound and the use thereof. The structure of the compound is as shown in formula I-a, wherein the definition of each substituent is as described in the description and claims. The compound of formula I-a is an inhibitor or an agonist of TRPC4 and TRPC5 ion channels, and has a potential application value in preventing, delaying or treating diseases related to abnormal function or expression of TRPC4/5.

(57) 摘要: 一种黄嘌呤类化合物及其用途, 结构如式I-a所示, 式中, 各取代基的定义如说明书和权利要求书中所述。式I-a化合物是TRPC4和TRPC5离子通道的抑制剂或激动剂, 在预防、延缓或治疗与TRPC4/5功能或表达异常相关的疾病中具有潜在的应用价值。

WO 2024/164818 A1

## 黄嘌呤类化合物及其用途

### 技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明涉及黄嘌呤类化合物、其制备方法及其用途。所述化合物是 TRPC4 和 TRPC5 离子通道的抑制剂或激动剂，在预防、延缓或治疗与 TRPC4/5 功能或表达异常相关的疾病中具有潜在的应用价值。

### 背景技术

瞬时受体电位 (TRP) 离子通道是一类在外周和中枢神经系统广泛分布的六次跨膜通道蛋白，是感知细胞环境变化、传递信号、维持细胞稳态的分子感受器。根据序列相似性，哺乳动物 TRP 离子通道可以分为 TRPA、TRPC、TRPM、TRPML、TRPP、TRPV 等六个亚家族。经典瞬时受体电位 (TRPC) 通道是非选择性的阳离子通道，允许  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  透过。哺乳动物 TRPC 由 TRPC1、TRPC3、TRPC4、TRPC5、TRPC6、TRPC7 六个成员构成，其中 TRPC3、TRPC6、TRPC7 的氨基酸序列一致性较高，TRPC1、TRPC4、TRPC5 的序列一致性较高。TRPC 家族蛋白以纯合或杂合四聚体的形式存在并发挥离子通道作用，TRPC5 易与 TRPC1 和 TRPC4 形成杂合四聚体。

TRPC4/5 在脑内多个部位表达，包括海马体、杏仁体、额皮质等，与焦虑、抑郁、癫痫、成瘾等神经系统疾病的发生有关。TRPC4 或 TRPC5 基因敲除、或者应用 TRPC4/5 抑制剂可缓解小鼠焦虑和抑郁症状。勃林格殷格翰制药公司研制的一个 TRPC4/5 抑制剂 BI-1358894 目前正在开展临床试验，用于抑郁症、边缘人格障碍、创伤后应激障碍等精神疾病的治疗。

足细胞是形成肾小球滤过屏障的特殊细胞，TRPC5 也在肾小球足细胞内表达，其功能异常与慢性肾病的形成联系在一起。TRPC5 参与对血管紧张素刺激的细胞迁移和肌动蛋白重塑过程的调节。在多种肾病动物模型上，TRPC5 基因敲除或 TRPC5 抑制剂可显著降低蛋白尿水平，保护足细胞免受损伤，抑制肾病进展。Goldfinch 生物技术公司研制的一个 TRPC4/5 抑制剂 GFB-887 目前正在开展临床试验，用于糖尿病肾病、局灶节段性肾小球硬化症等肾脏疾病的治疗。

TRPC4/5 在皮肤角质形成细胞中表达，在调节角质细胞分化过程中起到了重要作用，因此，靶向调控 TRPC4/5 或许可以用于治疗以角质形成细胞功能异常为病理基础的皮肤病变。

TRPC5 在肝脏以及肝门静脉血管床中表达，一系列在肝病形成过程中起到重要作用的内源性磷脂，如溶血卵磷脂 (LPC)，能显著地激活 TRPC5。在胆汁酸喂养诱导的胆汁淤积性肝病小鼠模型中，TRPC5 基因敲除能缓解肝脏损伤及肝脂代谢异常。可见，TRPC5 也是治疗肝脏疾病的潜在靶标。

TRPC4/5 也在外周感觉神经元中表达，与痛觉感知有关。与野生型动物相比，TRPC4<sup>-/-</sup>小鼠对芥子油诱导的疼痛具有抵抗力，且疼痛阈值增加。在神经性疼痛、炎症

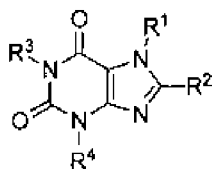
性疼痛、自发性疼痛等多种小鼠模型中，TRPC5 基因敲除或者 TRPC5 抑制剂都能够有效缓解机械性痛觉超敏，这种作用与 LPC 调控的生物功能存在内在联系。

TRPC4/5 也与心血管疾病有关。激活 TRPC5 通道可以显著促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移。抑制 TRPC5 可显著减少缺氧缺血诱导的细胞凋亡与内皮细胞的氧化应激，并降低内皮依赖性血管收缩，抑制动脉粥样硬化斑块的形成。还可减少心肌肥厚相关基因的表达，维持心脏电活动的稳定性，从而起到抗动脉粥样硬化、抗心肌肥厚和抗心律失常的作用。此外，TRPC5 介导的钙离子内流是多种内皮源性收缩因子释放的关键信号机制，有助于高血压的发展。TRPC5 促进血管平滑肌细胞增殖，增加氧化应激，进而推动高血压的发生。

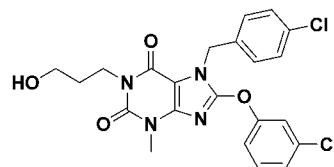
TRPC4/5 与肿瘤血管形成、肿瘤耐药和转移有关。TRPC5 在结直肠癌中高表达，促进细胞外钙内流从而激活 Wnt5a/ $\beta$ -catenin 通路，降低肿瘤分化层度，增加肿瘤干细胞。TRPC5 表达水平与结直肠癌患者的预后呈负相关。TRPC5 还可降低 E-钙粘蛋白，增加间充质标志物表达，促进肿瘤细胞迁移、侵袭和增殖。此外，激活 TRPC5 引起的钙离子失调可促进缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 介导的肿瘤血管生成，使癌细胞从高剂量抗癌药物暴露的部位逃逸，并获得额外的营养以帮助肿瘤存活，从而降低化疗效果。在乳腺癌模型中，抑制 TRPC5 可降低化疗耐药性。但另一方面，激活 TRPC4/5 也可以通过钙离子过载诱导肿瘤细胞死亡。比如，天然产物(-)-Englerin A 是强效的 TRPC4/5 激动剂，它对肾癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌等多种肿瘤细胞表现出抗增殖作用。

TRPC4/5 在小肠平滑肌和肌间神经丛表达，参与调控肠平滑肌细胞收缩、胃肠道运动性和肠神经信号传导，因此靶向干预 TRPC4/5 通道活性的化合物在治疗肠道疾病中也有潜在的应用价值。

WO2014143799 公开了如下通式所示的黄嘌呤类化合物，其中 8-位的取代基  $R^2$  定义为 C1-C6 烷基、C1-C6 杂烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C7 环烷氧基、C6-C10 芳基、C6-C10 芳氧基、C7-C16 芳代烷氧基、杂环烷基、杂芳基、杂芳氧基等。该申请中的化合物 260 作为重点研究的化合物，具有较好的 TRPC5 抑制活性，在抑郁症和焦虑症小鼠模型上也表现出较好的药效。在另外一项对比文献中 (PLoS ONE. 2018, 13, e0191225.)，化合物 260 也被称为 HC-070，该文献详细展示了 HC-070 抑制 TRPC4/5 通道的活性以及在多种动物模型上的抗焦虑抗抑郁效果。但是，HC-070 对其他的一些离子通道缺乏很好的选择性，它可以显著地抑制 hERG 钾通道和 TRPC3。

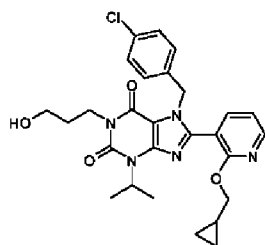


Formula 1

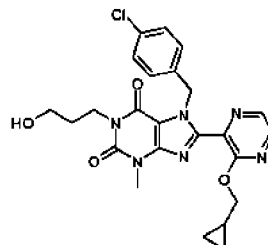


化合物260/ HC-070

WO2019011802 公开了如下所示的黄嘌呤 8-位被“3-吡啶基”或“2-哌嗪基”取代的化合物，与 HC-070 相比，它们在保持较高 TRPC5 抑制活性的同时也降低了对 hERG 通道的抑制作用。



例5

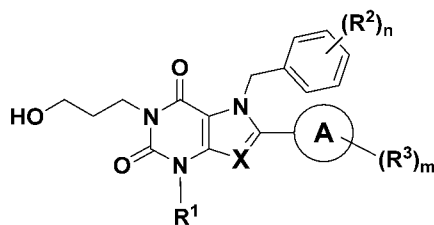


例12

## 发明内容

本发明的主要目的是提供一类用作 TRPC4 和 TRPC5 调节剂的黄嘌呤类化合物、其制备方法及应用用途。

第一方面，本发明提供通式 (I) 所示的稠合嘧啶二酮类化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐：

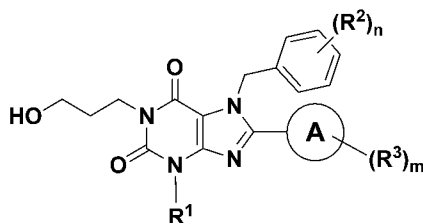


(I)

其中，A 环为饱和或部分不饱和的 C3-C10 环烷基，包括单环、并环、螺环和桥环体系在内；X 为 N 或 CH；R<sup>1</sup> 为 C1-C6 烷基或 C1-C6 卤代烷基；n 为 1 到 4 的整数，各 R<sup>2</sup> 各自独立地为 H、氘、卤素原子、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、氰基；m 为 1 到 6 的整数，各 R<sup>3</sup> 各自独立地选自 H、氘、C1-C6 的烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 的烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C3-C8 的环烷基、C6-C10 芳基、5-8 元杂芳基、4-8 元杂环基、卤素原子、氰基、羟基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>，或者 R<sup>3</sup> 与 A 环上相连的碳共同形成 4-8 元杂环或 C6-C10 芳基；所述环烷基、芳基、杂芳基、杂环基未被取代或者任选地被 1-4 个选自下组的基团所取代：C1-C6 的烷基、C1-C6 的烷氧基、卤素原子、氰基；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 各自独立地为 H、C1-C6 的烷基、C3-C8 的环烷基。

第二方面，本发明还提供通式 (I-a) 所示的黄嘌呤类化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐：



(I-a)

其中，A 环为饱和或部分不饱和的 C3-C10 环烷基，较佳地包括单环、并环、螺环和桥环体系在内；



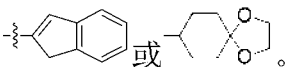
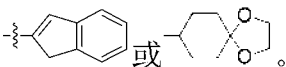
C1-C4 卤代烷基、C1-C4 的烷氧基、C1-C4 卤代烷氧基、C3-C6 的环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、5-6 元杂环基、F、Cl、Br、氰基、羟基、 $-NR^4R^5$ ，或者  $R^3$  与 A 环上相连的碳共同形成 5-6 元杂环或苯基；所述环烷基、苯基、杂芳基、杂环基未被取代或者任选地被 1-4 个选自下组的基团所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、C1-C6 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、卤素、氰基。

在另一优选例中，各  $R^3$  各自独立地选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、二氟甲基、一氟甲基、苯基、环丁基、环丙基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、羟基、F、Cl、Br、氰基、氨基、甲氨基、二甲氨基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、哌啶基。

在另一优选例中，各  $R^3$  各自独立地选自 H、C1-C6 的烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 的烷氧基、C3-C8 的环烷基、苯基、4-8 元杂环基、卤素原子、氰基、羟基、 $-NR^4R^5$ 。

在另一优选例中， $R^4$ 、 $R^5$  各自独立地为 H、C1-C4 的烷基。

在另一优选例中，各  $R^3$  各自独立地选自 H、C1-C3 卤代烷基或卤素原子。在另一优选例中， $R^3$  为-F。

在另一优选例中， $R^3$  与 A 环上相连的碳共同形成  或 .

在另一优选例中，通式 (I)、(I-a) 或 (I-b) 所示化合物选自实施例化合物 E1 至 E73-2。

第三方面，本发明提供一种药物组合物，其包含至少一种有效治疗剂量的通式 (I) 或 (I-a) 或 (I-b) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。所述药用辅料为药学上可接受的载体、赋形剂、缓释剂、气味剂、香味剂等。

所述药物组合物中，本发明化合物作为活性组分、其重量占药物组合物总重量的 0.1~99.9%，其余为药学上可接受的辅料；本发明化合物与辅料的优选比例是：本发明化合物作为活性成分占总重量 60%以上，其余部分占总重量 0-40%，其余部分的量优选为 1-20%，最优选为 1-10%。

本发明所述化合物或药物组合物可以基于药物制剂领域的惯用工艺制成多种剂型，如片剂、胶囊剂、散剂、糖浆剂、溶液剂、混悬剂、喷雾剂、乳膏、软膏、凝胶、透皮贴片等，并可以存在于适宜的固体或液体载体或稀释液中。本发明的药物组合物也可以储存在适宜的注射或滴注的消毒器具中。

本发明所述化合物或药物组合物可对哺乳动物使用，包括人和动物。给药途径包括口服、鼻腔吸入、皮肤局部给药、静脉注射、肌肉注射、皮下注射等。在另一优选例中，本发明所述化合物或药物组合物的优选给药途径为口服。

本发明所述化合物或药物组合物用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。固态载体包括：淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和白陶土等，而液态载体包括：无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油(如玉米油、花生油

和芝麻油)等, 只要适合活性成分的特性和所需的特定给药方式。在制备药物组合物中通常使用的佐剂也可有利地被包括, 例如调味剂、色素、防腐剂和抗氧化剂如维生素E、维生素C、BHT和BHA。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性成分外, 液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂, 如水或其它溶剂, 增溶剂和乳化剂, 例知, 乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1, 3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油, 特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外, 组合物也可包含助剂, 如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性成分外, 悬浮液可包含悬浮剂, 例如, 乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

作为药物制剂使用时, 本发明所示的化合物优选单位剂量, 每剂包含有效成分 0.01 mg-200 mg, 优选 0.5 mg-50 mg, 一次或分次使用。不管用何种服用方法, 个人的最佳剂量应根据具体治疗而定。通常情况下是从小剂量开始, 逐渐增加剂量一直到找到最合适的剂量。

第四方面, 本发明提供通式(I)或(I-a)或(I-b)所示的化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐或其药物组合物的用途, 所述化合物用作 TRPC4 和 TRPC5 离子通道的调节剂, 因此可以制备药物用于预防、延缓或治疗与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病。

本发明中, 所述 TRPC4 和 TRPC5 离子通道的调节剂包括抑制剂和激动剂。

在一优选例中, 所述 TRPC4 和 TRPC5 离子通道的调节剂为 TRPC4 抑制剂和 TRPC5 抑制剂。

本发明中, 所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病包括但不限于精神疾病、神经退行性疾病、肾脏疾病、疼痛、癫痫、肝病、心血管疾病、癌症、皮肤疾病、肠道疾病等。

在一优选例中, 所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为精神疾病。所述精神疾病包括与情绪低落相关的疾病, 例如, 边缘型人格障碍、抑郁症、心境恶劣、产后抑郁、双相障碍等; 所述精神疾病还包括与焦虑及恐惧相关的病症, 例如, 创伤后应激障碍、惊恐病、广场恐怖症、社交恐惧症、广泛性焦虑症、社交焦虑症、分离焦虑等; 所述精神疾病还包括其他各种原因引起的情感障碍和精神障碍, 例如, 精神分裂症、狂躁症、强迫症、冷漠、神经衰弱、妄想症等。

在另一优选例中, 所述精神疾病为边缘型人格障碍、抑郁症、焦虑症、创伤后应激障碍。

本发明所述的化合物或其药物组合物用于治疗精神疾病时可以单独使用, 也可以与其他机制的药物联用。所述其他机制的药物包括但不限于三环类抗抑郁药(TCA)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲

肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)、去甲肾上腺素特异性 5-HT 抗抑郁药 (NaSSA)、5-HT 受体拮抗和再摄取抑制剂 (SARI) 等。优选 SSRI 和 SNRI。SSRI 的代表药物有氟西汀、帕罗西汀、西酞普兰、舍曲林、氟伏沙明等。SNRI 的代表药物有度洛西汀、文拉法辛、米那普仑等。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为神经退行性疾病。所述神经退行性疾病包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、记忆障碍、遗忘症、失语症、慢性疲劳综合征、克雅氏病、解离性遗忘症、神游遗忘症、学习障碍、睡眠障碍以及由创伤或衰老引起的其他脑部病症。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为疼痛症。所述疼痛症包括伤害性疼痛、机械性疼痛、炎性疼痛、癌痛及神经性疼痛 (例如骨关节炎疼痛、类风湿性关节炎疼痛、疱疹后神经痛、因烧伤引起的疼痛)。所述疼痛可为慢性疼痛或急性疼痛。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为癫痫。癫痫可由多种起源的兴奋性中毒引起,通常过度的神经元放电可驱动癫痫活性,降低相关神经元群体的超兴奋性的化合物在降低癫痫活性中具有显著潜能。抑制 TRPC5 介导的钙离子内流或可以降低超兴奋性并因此降低癫痫活性。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为肾脏疾病。所述肾脏疾病包括各种原因引起的急性肾损伤和慢性肾损伤,如毒性物质引起的肾损伤、病毒或细菌感染引起的肾损伤、高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、红斑狼疮肾炎、IgA 肾病、肾病综合征、膜性肾病、微小病变肾病,还包括遗传性肾病,如多囊肾、局灶节段性肾小球硬化症等。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为皮肤疾病。进一步,所述皮肤疾病与角质形成细胞的功能异常有关,例如但不仅限于银屑病、鱼鳞病、掌跖角化症、Olmsted 症、蟾皮症或绝经期角皮症。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为心血管系统相关的病症。所述疾病包括但不仅限于高血压、动脉粥样硬化、冠心病、心绞痛、心肌梗塞、心率失常、中风、肺动脉高压等。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为肝病。所述疾病包括但不仅限于胆汁淤积性肝病、酒精性脂肪肝炎、非酒精性脂肪肝炎、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、化学性肝损伤、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌。

在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为癌症。所述疾病包括但不仅限于肾细胞癌、乳腺癌、结直肠癌等。

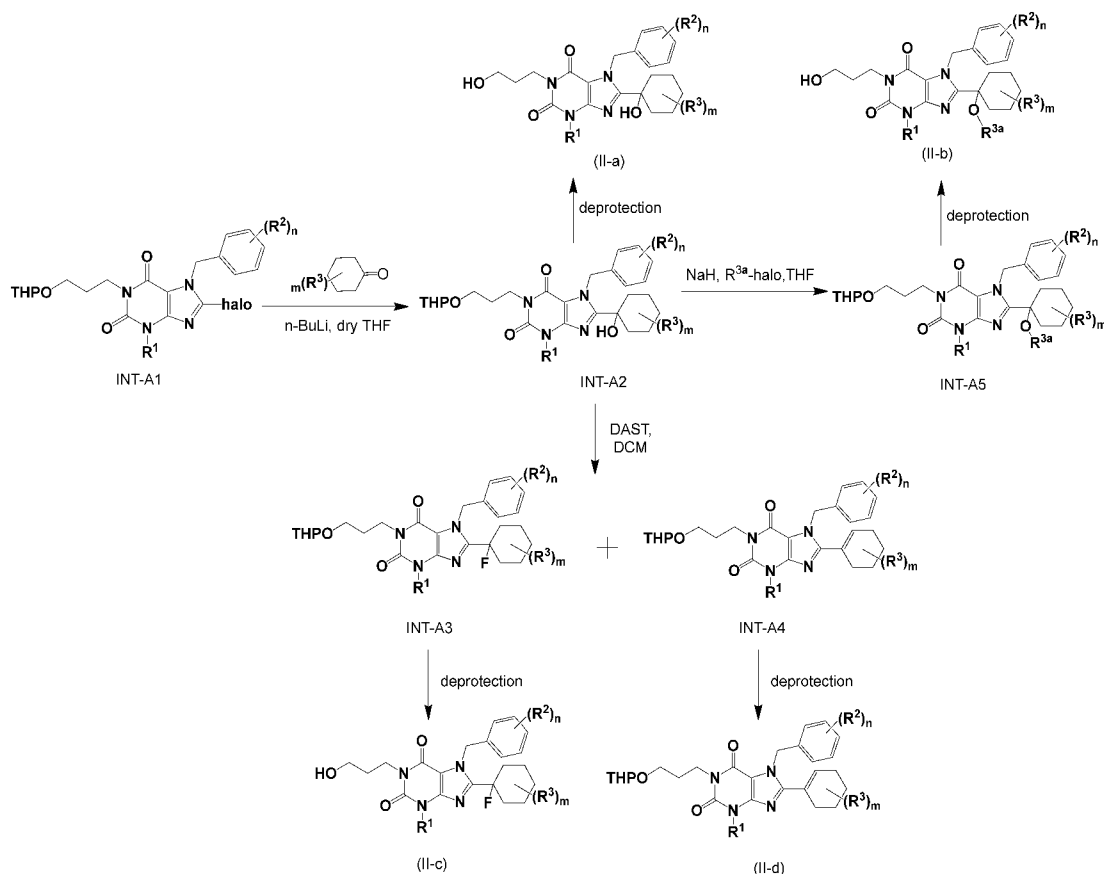
在另一优选例中,所述与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病为肠道疾病。所述疾病包括但不仅限于溃疡性结肠炎、短肠综合征、肠易激综合征、肠痉挛、腹泻、腹痛等。

溶血卵磷脂能 (LPC) 能直接激活 TRPC5,不依赖于其他间接的激活机制,如 GPCR-PLC 通路。LPC 的一系列生物效应与其对 TRPC5 的激活有关,因此,TRPC5 抑制

剂或能用于对抗与 LPC 水平失调有关的疾病。所述疾病包括但不限于动脉粥样硬化、心血管疾病、中枢和外周神经系统疾病、骨关节炎、肝炎、肝细胞癌、肺炎、肥胖、胃肠道疾病、细菌感染、寄生虫病、糖尿病、肿瘤、疼痛等。

第五方面，本发明提供本发明化合物、其立体异构体、其药学上可接受的盐的制备方法，所述方法选自如下路线 A、路线 B 所示合成路线中的一种。

当本发明化合物具有亚通式 (II-a) 至 (II-d) 所示的结构时，可按照路线 A 所示的合成路线进行制备；其中，halo 为卤素原子，R<sup>3a</sup> 为 C1-C6 烷基，THP 表示四氢吡喃保护基，其他取代基定义与前相同；



### 路线 A

路线 A 的反应步骤包括：

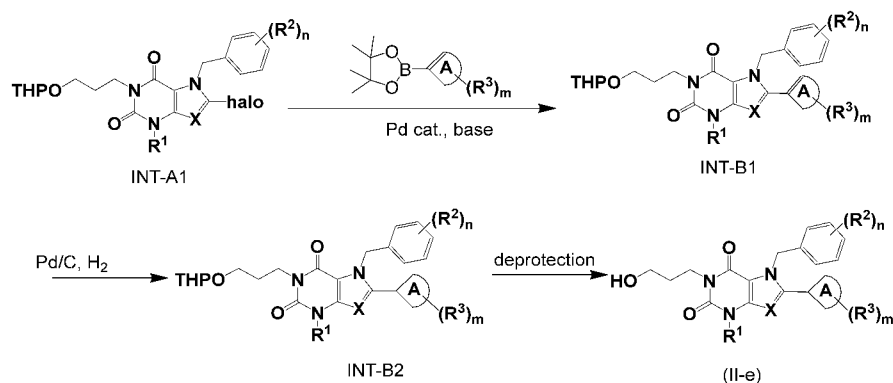
(1.1) 中间 INT-A1 (参考 WO2014143799 合成) 与酮原料 (商业购买) 发生锂卤交换与亲核加成反应，生成中间体 INT-A2；反应在超干非质子性溶剂中进行；所述溶剂例如但不限于二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF)，优先溶剂为四氢呋喃。反应温度一般为  $-40$  至  $-100^{\circ}C$ ，优选温度为  $-78^{\circ}C$ ；

(1.2) 中间 INT-A2 与二乙胺基三氟化硫 (DAST) 进行氟化反应，反应温度一般为  $0^{\circ}C$  至室温，生成中间体 INT-A3 与中间体 INT-A4；反应在非质子性溶剂如 DCM 中进行；反应温度一般为  $0^{\circ}C$  至室温；

(1.3) 中间 INT-A2 与  $R^{3a}-halo$ 、 $NaH$  在四氢呋喃中进行烷基化反应，反应温度一般为室温，生成中间体 INT-A5；

(1.4) 中间体 INT-A2、INT-A3、INT-A4、INT-A5 脱除 THP 保护基生成通式 (II-a)、(II-b)、(II-c)、(II-d) 所示化合物；羟基的脱保护基反应通常在酸性试剂的作用下进行；所述酸性试剂例如但不限于三氟乙酸、氯化氢、对甲苯磺酸。

当本发明化合物具有亚通式 (II-e) 所示的结构时，可按照如下路线 B 进行制备；其中，halo 为卤素原子，THP 表示四氢吡喃保护基，其他取代基定义与前述相同；



### 路线 B

路线 B 的反应步骤包括：

(2.1) 中间 INT-A1 与硼酯类原料（商业购买或根据文献方法合成）发生 Suzuki 偶联反应，生成中间体 INT-B1；Suzuki 偶联反应通常在钯催化剂和碱的作用下进行；所述钯催化剂例如但不限于 Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> Cl<sub>2</sub>、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>、Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>；所述碱例如但不限于三乙胺、DIPEA、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>；反应在适当有机溶剂或有机溶剂与水混合溶剂中进行，如 DMF 或 1,4-dioxane；反应温度一般为室温至 100°C；

(2.2) 中间 INT-B1 进行氢化还原反应，生成中间体 INT-B2；还原反应在钯/碳的催化下进行；反应温度一般为室温；反应溶剂包括质子性溶剂和非质子性溶剂，例如但不限于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、THF 等。

(2.3) 中间体 INT-B2 脱除 THP 保护基生成通式 (II-e) 所示化合物，羟基的脱保护基反应通常在酸性试剂的作用下进行；所述酸性试剂例如但不限于三氟乙酸、氯化氢、对甲苯磺酸。

本领域一般技术人员可根据文献资料或合成过程中遇到的实际情况对反应条件进行适当调整。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。限于篇幅，在此不再一一累述。

### 附图说明

图 1 示出化合物 E21 对 TGF- $\beta$  诱导的肝星状细胞活化 ( $\alpha$ -SMA 标记) 的影响；(A) 显微镜下图像；(B)  $\alpha$ -SMA 阳性细胞比例统计；\*\*， $p < 0.01$ ；Mean  $\pm$  SEM。

图 2 示出大鼠口服 10 mg/kg 化合物 E68 后的 2h 分布到各个组织中的药物浓度；Mean  $\pm$  SD, N = 3。

图 3 示出在大理石埋藏试验中，小鼠口服给予 Fluoxetine (10 mg/kg)、HC-070 (1 mg/kg) 和 E68 (0.1、0.3、1 mg/kg) 前后埋藏弹珠数量的差异；ns,  $p > 0.05$ ；\*,  $p < 0.05$ ；\*\*,  $p < 0.01$ ；Mean  $\pm$  SEM, N = 12-13。

图 4 示出在悬尾试验中，小鼠口服给予 Fluoxetine (10 mg/kg)、HC-070 (1 mg/kg) 和 E68 (0.1、0.3、1 mg/kg) 前后在悬尾箱中不动时间的差异；ns,  $p > 0.05$ ；\*,  $p < 0.05$ ；\*\*,  $p < 0.01$ ；Mean  $\pm$  SEM, N = 12-13。

图 5 示出在大理石埋藏试验中，小鼠口服给予 HC-070 (0.1、0.3 mg/kg) 和 E68 (0.03、0.1 mg/kg) 前后埋藏弹珠数量的差异；ns,  $p > 0.05$ ；\*\*,  $p < 0.01$ ；Mean  $\pm$  SEM, N = 12-13。

图 6 示出在悬尾试验中，小鼠口服给予 HC-070 (0.1、0.3 mg/kg) 和 E68 (0.03、0.1 mg/kg) 前后在悬尾箱中不动时间的差异；ns,  $p > 0.05$ ；\*,  $p < 0.05$ ；\*\*,  $p < 0.01$ ；Mean  $\pm$  SEM, N = 12-13。

## 具体实施方式

本申请的发明人经过广泛而深入地研究，研发出一种黄嘌呤类化合物，8-位被“环烷基”取代，与 HC-070 相比，本发明化合物对 TRPC4 和 TRPC5 的抑制活性更强，而对 hERG 和 TRPC3 的抑制更弱，因此具有更好的选择性。在肝微粒体稳定性测试中，本发明化合物也表现出更好的代谢稳定性，因此具有更好的成药性质。此外，本发明中的一些化合物出乎意料地表现出显著的 TRPC5 激动活性，而非抑制活性。在此基础上，完成了本发明。

## 术语

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“C1-C6”是指具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，依此类推。“4-8 元”是指具有 4、5、6、7 或 8 个成环原子，依此类推。

本发明中，所述“烷基”为具有特定碳原子个数的支链和直链的烃基团，代表性的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基。

在本发明中，所述“烷氧基”表示-O-烷基。例如术语“C1-C6 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，代表性的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

本发明中，所述“卤代烷基”和“卤代烷氧基”是指具有特定碳原子个数的“烷基”、“烷氧基”中的氢原子被“卤素原子”部分或完全取代所形成的基团。

本发明中，所述“环烷基”代表具有特定成环碳原子个数、非芳香性的环状脂肪烃基团，“C3-C10 环烷基”代表由 3 至 10 个成环碳原子构成的环状脂肪烃基团；本发明所述的“环烷基”不仅包括单环脂肪烃基，还包括由多个环状脂肪烃构成的并环、螺环和桥环体



本发明通式 (I)、(I-a) 化合物或 (I-b) 化合物或其药学上可接受的盐是从水或有机溶剂中蒸馏析出、结晶或重结晶而来，化合物中可能包含所使用的溶剂分子。此外，不同的结晶条件可能导致化合物的晶型不同。因此，含有不同化学剂量的结晶溶剂以及所有晶型的通式(I)、(I-a) 所示的化合物或 (I-b) 化合物或其药学上可接受的盐都在本发明的范围内。

本发明中，所述“有效治疗剂量”表示与没有接受该剂量治疗的对象相比，接受该剂量治疗的对象在病变或副作用等得到治愈、改善、有效预防或者其发生率显著降低；此外，它还包括增强正常生理功能的有效剂量。

本发明中，术语“调节剂”包含抑制剂与激动剂。术语“抑制剂”还可用“拮抗剂”或“阻断剂”来表述，在本发明中具有同等含义，是指可用于降低或抑制生物活性的化合物或混合物。术语“激动剂”还可用“激活剂”来表述，在本发明中具有同等含义，是指可用于提高生物活性的药物分子或混合物。

TRPC 家族蛋白不仅以纯合四聚体的形式存在，还常以杂合四聚体的形式存在。以 TRPC5 为例，它不仅构成 TRPC5:C5 纯合通道，还构成 TRPC4:C5、TRPC1:C5、TRPC1:C4:C5 等杂合通道。因此，本发明所述的 TRPC5 抑制剂或 TRPC5 激动剂不仅表示抑制或激动 TRPC5 纯合通道，也表示抑制或激动 TRPC5 杂合通道。类似地，对 TRPC4 也具有该含义。

本发明通式 (I)、(I-a)、(I-b) 所示的一些化合物具有手性中心、潜手性中心或不饱和键，可形成多种形式的立体异构体，例如外消旋体、对映异构体、非对映异构体、E/Z 异构体、顺反异构体、互变异构体等。除非另行说明，否则在说明书及随附权利要求书中，给定的化学式或名称意图涵盖所有形式的立体异构体、以及由不同比例的单独异构体组成的混合物、及其药学上可接受的盐。本领域的一般技术人员可采用实验室常用的分离方法对本发明中含有不对称中心的化合物进行分离以得到单一异构体，但这并不能破坏本发明化合物的新颖性。

将氢原子替换为氘原子以改变化合物的理化性质已成为本领域一般技术人员公知的结构改造方法。除非另行说明，本发明意图将通式 (I)、(I-a)、(I-b) 所示化合物的氘代形式也包含在发明内容中。

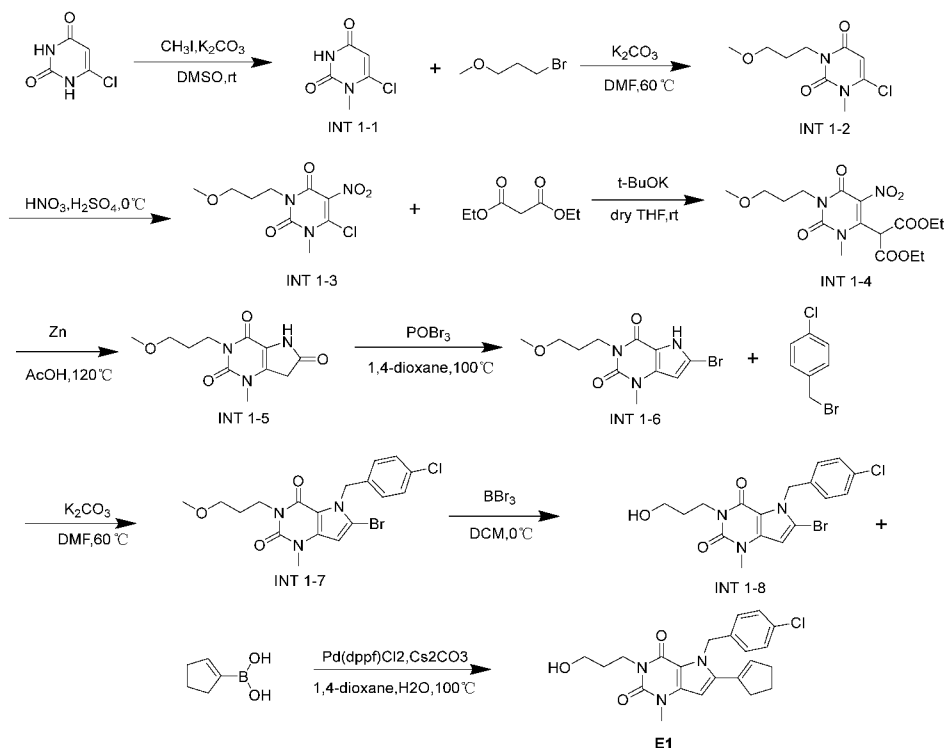
以下将以实施例进一步说明本发明。需要特别指出的是，这些实施例只用于举例说明本发明，而不以任何方式限制本发明。实例中的所有参数及其余说明，除另加说明外，都是以质量为依据的。柱层析分离所用填料若未说明均为硅胶。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明中。

缩略语：DCM：二氯甲烷；DAST：二乙胺基三氟化硫；DMAP：4-二甲氨基吡啶；DMF：N,N-二甲基甲酰胺；DMSO：二甲基亚砷；TFA：三氟乙酸；THF：四氢呋喃。

## 一、制备实施例

实施例 E1: 5-(4-氯苄基)-6-(环戊-1-烯-1-基)-3-(3-羟丙基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H)-二酮



6-氯尿嘧啶 (10 g, 68.493 mmol) 溶于 40 mL DMSO 中, 依次加入  $K_2CO_3$  (4.8 g, 34.783 mmol)、 $CH_3I$  (12.7 mL, 205.48 mmol), 室温搅拌 3 h。TLC 显示反应完毕, 加入 50 mL  $H_2O$ , 抽滤, 滤饼水洗后为得 7.9 g 白色固体, 即中间体 INT 1-1。

中间体 INT 1-1 (5 g, 31.25 mmol) 溶于 10 mL DMF 中, 加入  $K_2CO_3$  (8.65 g, 62.5 mmol)、3-溴丙基甲基醚 (5.35 mL, 46.875 mmol),  $60^\circ C$  加热 3 h。TLC 显示反应完毕, EA/饱和 NaCl 水溶液分配, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 DCM/MeOH 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 4 g 胶状物, 即中间体 INT 1-2。

中间体 INT 1-2 (1 g, 4.31 mmol) 溶于 3 mL 浓硫酸中,  $0^\circ C$  下搅拌 5 min, 缓慢滴加 3 mL 浓硝酸,  $0^\circ C$  搅拌 1 h。TLC 显示反应完毕, EA/冰水分配, 有机层用饱和食盐水洗四次, 无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 DCM/MeOH 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 800 mg 胶状物, 即中间体 INT 1-3。

丙二酸二乙酯 (3.24 mL, 21.66 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 1, 4-二氧六环, 加入叔丁醇钾 (2.16 g, 19.494 mmol), 室温搅拌 10 min, 再加入中间体 INT 1-3 (3 g, 10.83 mmol), 室温搅拌 1 h。TLC 显示反应完毕, 2 M HCl 调至酸性, EA/饱和 NaCl 水溶液分配, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 DCM/MeOH 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 3.2 g 胶状物, 即中间体 INT 1-4。

中间体 INT 1-4 (3 g, 7.463 mmol) 溶于 15 mL 乙酸中, 升温至  $60^\circ C$ , 加入锌粉 (7.3 g, 111.94 mmol),  $120^\circ C$  耐压管中反应 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸

干得 1.8 g 胶状物，即中间体 INT 1-5。

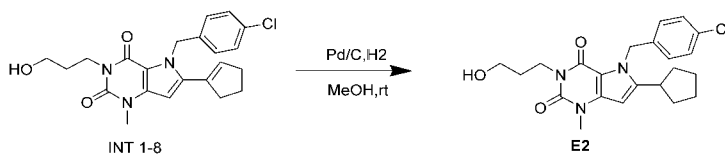
中间体 INT 1-5 (100 mg, 7.463 mmol) 溶于 3 mL 干燥的 1, 4-二氧六环，氮气保护下加入三溴氧磷 (340 mg, 22.389 mmol)，100°C 搅拌 1 h。TLC 显示反应完毕，EA/饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液分配，分出有机相，无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 DCM/MeOH 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 90 mg 胶状物，即中间体 INT 1-6。

中间体 INT 1-6 (90 mg, 0.286 mmol) 溶于 5 mL DMF 中，加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.73 g, 12.5 mmol)、4-氯苄溴 (116 mg, 0.572 mmol)，60°C 加热 2 h。TLC 显示反应完毕，EA/饱和 NaCl 水溶液分配，分出有机相，无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 DCM/MeOH 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 80 mg 白色固体，即中间体 INT 1-7。

中间体 INT 1-7 (40 mg, 0.091 mmol) 溶于 3 mL 干燥 DCM，0°C 下加入 182 μL 浓度为 1M 的 BBr<sub>3</sub> 溶液，该温度下搅拌 1 h。TLC 显示反应完毕，减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 30 mg 白色固体，即中间体 INT 1-8。

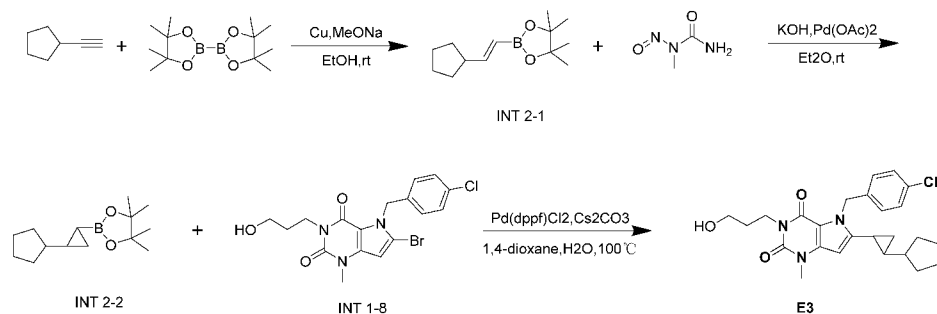
INT 1-8 (25 mg, 0.049 mmol)、1-环戊烯硼酸 (13.7 mg, 0.122 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (5.38 mg, 0.007 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 mg, 0.147 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中，以氮气脱气 3 min，将耐压管密封，并于 100°C 加热 2h。冷却后，以乙酸乙酯稀释，过滤除去不溶物，滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 25 mg 胶状物。该粗品以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 15 mg 白色固体，即实施例 E1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 – 7.28 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.90 – 5.88 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 1.99 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 414.1 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E2: 5-(4-氯苄基)-6-环戊基-3-(3-羟丙基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H)-二酮**



E1 (30 mg, 0.072 mmol) 溶于 3 ml 甲醇中，加入 10 mg Pd/C，氢气置换后室温反应 2 h。抽滤后滤液浓缩至干，以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 20 mg 白色固体，即实施例 E2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.66 – 5.64 (m, 2H), 4.19 – 4.16 (m, 2H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 3H), 2.96 (h, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 416.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E3: 5-(4-氯苄基)-6-(2-环戊基环丙基)-3-(3-羟丙基)-1-甲基-1,5-二氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H)-二酮

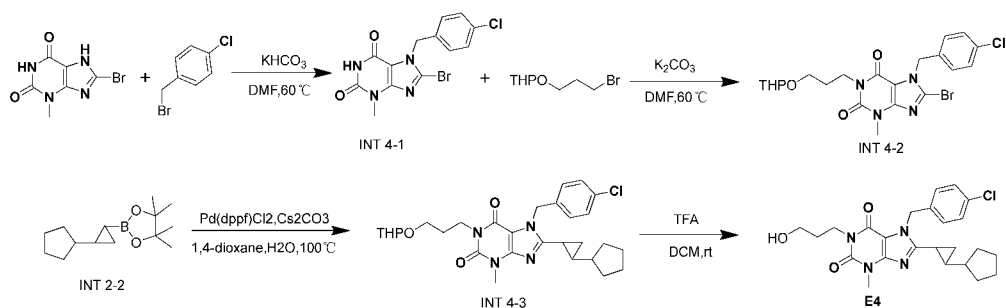


联硼酸频那醇酯 (2.026 g, 7.976 mmol)、Cu (36 mg, 0.571 mmol)、MeONa (62 mg, 1.142 mmol) 依次溶于 EtOH, 氮气保护后加入环戊基乙炔 (500 mg, 5.319 mmol), 室温搅拌 12 h。TLC 显示反应完毕, EA/饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液分配, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 PE/EA 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 350 mg 胶状物, 即中间体 INT 2-1。

KOH (1.5 g, 26.78 mmol) 溶于 3 ml H<sub>2</sub>O, 加入 3 ml 乙醚, 0°C 下加入甲基亚硝基脲 (250 mg, 2.427 mmol), 搅拌 5 min 后将有机层转移至含 INT 2-1 (50 mg, 0.225 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg, 0.089 mmol) 的乙醚溶液中。0°C 搅拌 5 min, TLC 显示反应完全。过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 PE/EA 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 30 mg 胶状物, 即中间体 INT 2-2。

INT 1-8 (25 mg, 0.049 mmol)、INT 2-2 (25 mg, 0.106 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5.38 mg, 0.007 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 mg, 0.147 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 20 mg 胶状物。该粗品以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 15 mg 白色固体, 即实施例 E3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.83 – 5.72 (m, 1H), 5.71 – 5.52 (m, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.49 (dt, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 1.41 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.34 – 1.19 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 1H), 0.93 – 0.84 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 456.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E4: 7-(4-氯苄基)-8-(2-环戊基环丙基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



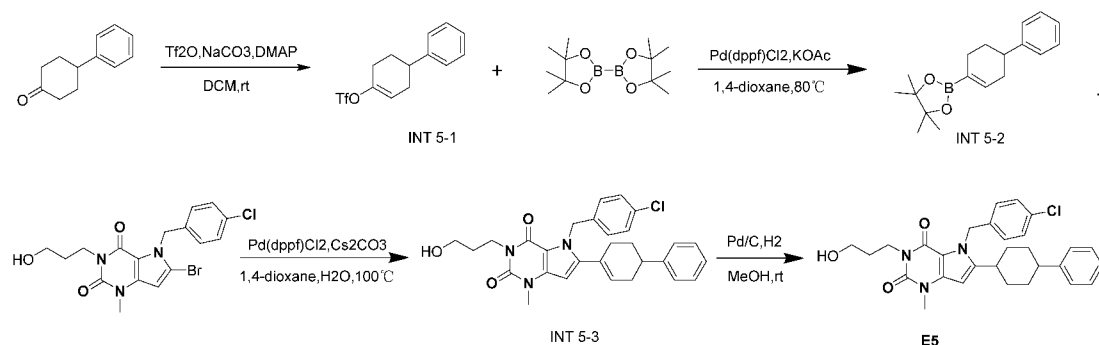
8-溴-3-甲基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮(10 g, 40.816 mmol)溶于 30 ml DMF 中, 加入  $\text{KHCO}_3$ (6.18 g, 61.8 mmol)、4-氯苄溴(8.37 g, 40.829 mmol), 60°C 搅拌 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 抽滤, 滤饼烘干后得 14.1 g 白色固体, 即中间体 INT 4-1。

INT 4-1(14.1g, 38.3 mmol)溶于 30 ml DMF 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (10.6 g, 76.8 mmol)、2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃(7.8 ml, 45.978 mmol), 60°C 搅拌 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 抽滤, 滤饼烘干后得 20.3 g 白色固体, 即中间体 INT 4-2。

INT 4-2(100 mg, 0.196 mmol)、INT 2-2(92.5 mg, 0.392 mmol)、Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$ (14.3 mg, 0.019 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及  $\text{H}_2\text{O}$  3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 4-3。

INT 4-3(80 mg, 0.148 mmol)溶于 2 mL DCM, 然后加入 0.4 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 50 mg 白色固体, 即实施例 E4。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.61 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 4.19 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.60 (m, 4H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 1H), 1.03 – 0.98 (m, 1H), 0.95 – 0.88 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  457.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

**实施例 E5: 5-(4-氯苄基)-3-(3-羟丙基)-1-甲基-6-(4-苯基环己基)-1,5-二氢-2H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2,4(3H)-二酮**



4-苯基环己酮 (870 mg, 5 mmol) 溶于超干 DCM, 加入  $\text{NaCO}_3$  搅拌 10 min, 0°C 下逐滴加入  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.55 g, 5.5 mmol), 室温搅拌 3h。TLC 显示反应完全。加入 5ml MeOH,

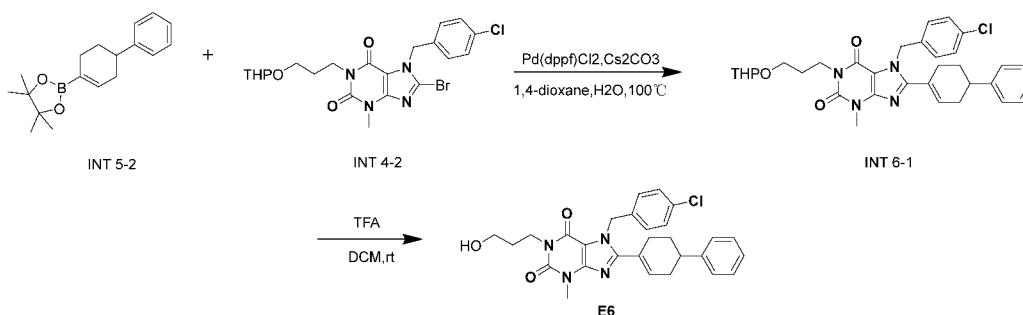
反应液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 PE/EA 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 1 g 无色油状液体，即中间体 INT 5-1。

INT 5-1 (300 mg, 0.98 mmol)、联硼酸频那醇酯 (498 mg, 1.96 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (71 mg, 0.097 mmol)、KOAc (288 mg, 2.939 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 置于耐压管中，以氮气脱气 3 min，将耐压管密封，并于 80°C 加热搅拌 2h。冷却后，以乙酸乙酯稀释，过滤除去不溶物，滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 PE/EA 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 260 mg 胶状物，即中间体 INT 5-2。

INT 1-8 (25 mg, 0.049 mmol)、INT 5-2 (25 mg, 0.088 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (5.38 mg, 0.007 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48 mg, 0.147 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中，以氮气脱气 3 min，将耐压管密封，并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后，以乙酸乙酯稀释，过滤除去不溶物，滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 20 mg 胶状物，即中间体 INT 5-3。

INT 5-3 (20 mg, 0.04 mmol) 溶于 3 ml 甲醇中，加入 5 mg Pd/C，氢气置换后室温反应 2 h。抽滤后滤液浓缩至干，以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 15 mg 白色固体，即实施例 E5。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 5.93 – 5.89 (m, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 4.23 – 4.13 (m, 2H), 3.54 – 3.51 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 506.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E6: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

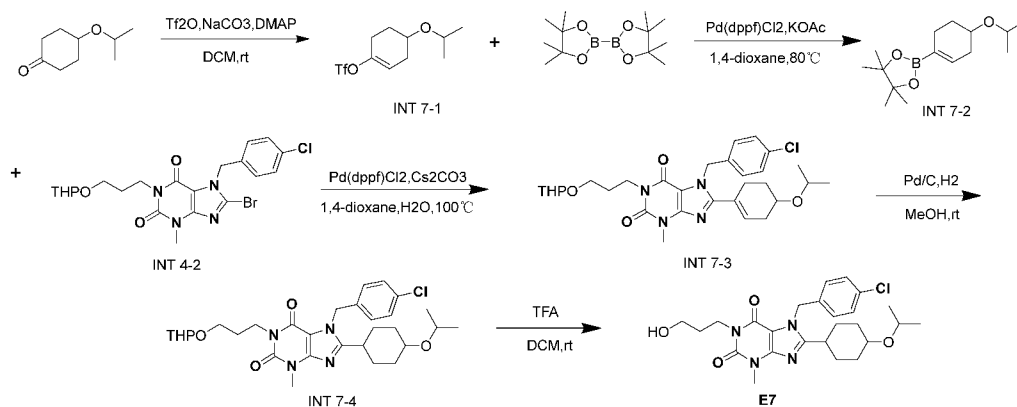


INT 4-2 (100 mg, 0.196 mmol)、INT 5-2 (111.3 mg, 0.392 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (14.3 mg, 0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中，以氮气脱气 3 min，将耐压管密封，并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后，以乙酸乙酯稀释，过滤除去不溶物，滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 100 mg 胶状物，即中间体 INT 6-1。

INT 6-1 (100 mg, 0.17 mmol) 溶于 4 mL DCM，然后加入 1 mL TFA，室温搅拌 1h，TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂，剩余物以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系

为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 80 mg 白色固体，即实施例 E6。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.40 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 6.24-6.20 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 3.66 – 3.63 (m, 3H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.66 – 2.46 (m, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 3H). MS (ESI):  $m/z$  505.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

### 实施例 E7: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-8-(4-异丙氧基环己基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



4-异丙氧基环己酮 (250 mg, 1.6 mmol) 溶于超干 DCM, 加入 NaCO<sub>3</sub> 搅拌 10 min, 0°C 下逐滴加入 Tf<sub>2</sub>O (497 mg, 1.76 mmol), 室温搅拌 3h。TLC 显示反应完全。加入 5ml MeOH, 反应液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 PE/EA 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 200 mg 无色油状液体, 即中间体 INT 7-1。

INT 7-1 (190 mg, 0.66 mmol)、联硼酸频那醇酯 (335 mg, 1.319 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg, 0.068 mmol)、KOAc (241 mg, 1.975 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 80°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 PE/EA 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 150 mg 胶状物, 即中间体 INT 7-2。

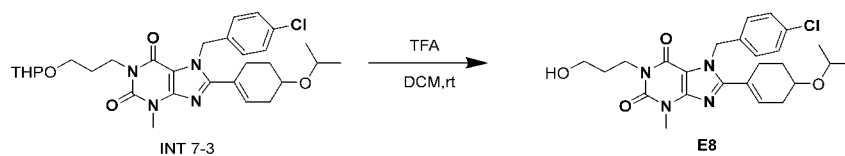
INT 4-2 (100 mg, 0.196 mmol)、INT 7-2 (104.3 mg, 0.392 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14.3 mg, 0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 120 mg 胶状物, 即中间体 INT 7-3。

INT 7-3 (100 mg, 0.175 mmol) 溶于 5 ml 甲醇中, 加入 20 mg Pd/C, 氢气置换后室温反应 2 h。抽滤后滤液浓缩至干, 得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 7-4。

INT 7-4 (80 mg, 0.14 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 55 mg 白色固体, 即实施例 E7。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.42 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.49 –

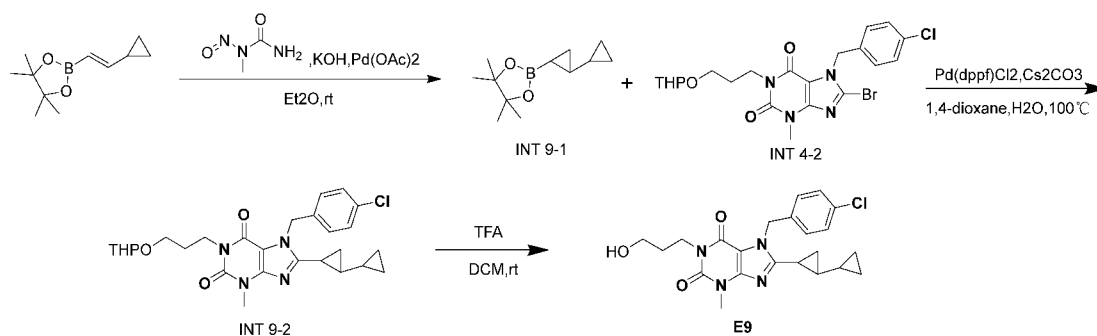
4.45 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 4H), 2.97 – 2.80 (m, 1H), 1.87 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.08 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  489.2  $[M+H]^+$ .

**实施例 E8:** 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-8-(4-异丙氧基环己-1-烯-1-基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



INT 7-3 (40 mg, 0.07 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 25 mg 白色固体, 即实施例 E8。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.03 – 5.99 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.20 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.84 – 3.69 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 1H), 2.62 – 2.37 (m, 3H), 2.34 – 2.16 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 3H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.23 – 1.18 (m, 6H). MS (ESI):  $m/z$  487.2  $[M+H]^+$ .

**实施例 E9:** 8-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮

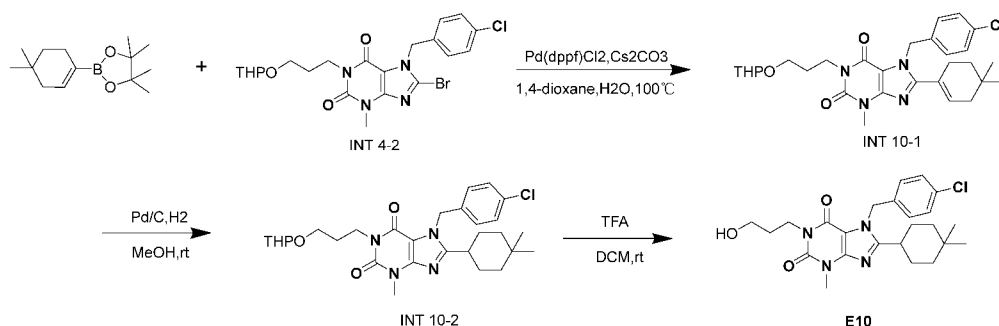


KOH (1.5 g, 26.78 mmol) 溶于 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 加入 3 ml 乙醚,  $0^\circ\text{C}$ 下加入甲基亚硝基脲 (250 mg, 2.427 mmol), 搅拌 5 min 后将有机层转移至(E)-2-环丙基乙烯基硼酸频那醇酯 (44 mg, 0.225 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (20 mg, 0.089 mmol) 的乙醚溶液中。 $0^\circ\text{C}$ 搅拌 5 min, TLC 显示反应完全。过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 PE/EA 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 35 mg 胶状物, 即中间体 INT 9-1。

INT 4-2 (100 mg, 0.196 mmol)、INT 9-1 (81.5 mg, 0.392 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (14.3 mg, 0.019 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及  $\text{H}_2\text{O}$  3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于  $100^\circ\text{C}$ 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 100 mg 胶状物, 即中间体 INT 9-2。

INT 9-2 (100 mg, 0.195 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 70 mg 白色固体, 即实施例 E9。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.71 – 5.50 (m, 2H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.53 – 3.49 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.66 (dt, *J* = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 1.52–1.47 (m, 1H), 1.37 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 1.02 – 0.88 (m, 1H), 0.86 – 0.79 (m, 1H), 0.57 – 0.47 (m, 1H), 0.46 – 0.35 (m, 1H), 0.22 – 0.06 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 429.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E10: 7-(4-氯苄基)-8-(4,4-二甲基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

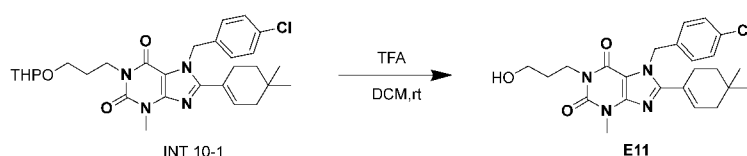


INT 4-2 (100 mg, 0.196 mmol)、4,4-(二甲基环己烯-1-基)硼酸频那醇酯 (92.5 mg, 0.392 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (14.3 mg, 0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 100 mg 胶状物, 即中间体 INT 10-1。

INT 10-1 (100 mg, 0.185 mmol) 溶于 5 ml 甲醇中, 加入 20 mg Pd/C, 氢气置换后室温反应 2 h。抽滤后滤液浓缩至干, 得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 10-2。

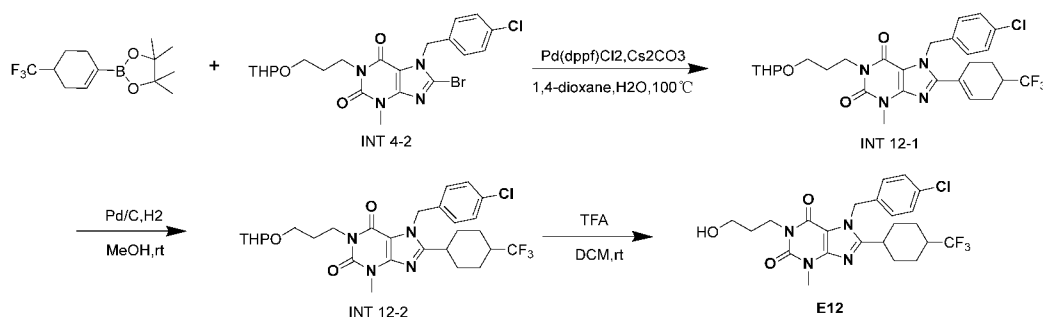
INT 7-4 (80 mg, 0.15 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 60 mg 白色固体, 即实施例 E10。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.59 (tt, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 4H), 1.51 (td, *J* = 7.5, 3.6 Hz, 4H), 1.30 – 1.19 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). MS (ESI): *m/z* 459.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E11: 7-(4-氯苄基)-8-(4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



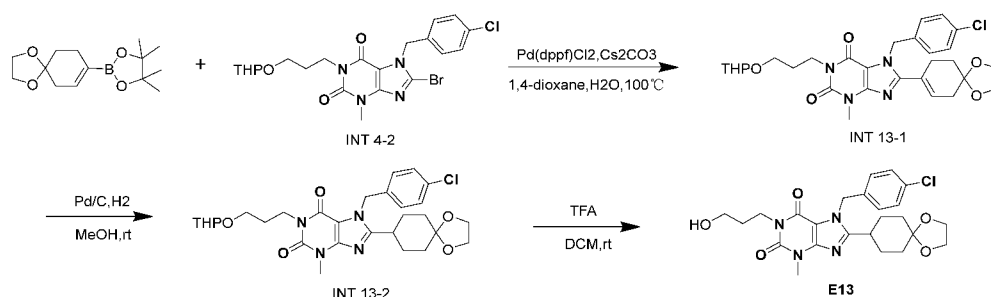
INT 7-3 (50 mg, 0.093 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 25 mg 白色固体, 即实施例 E11。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.05 – 6.02 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.42 (dt, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.98 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  457.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E12: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



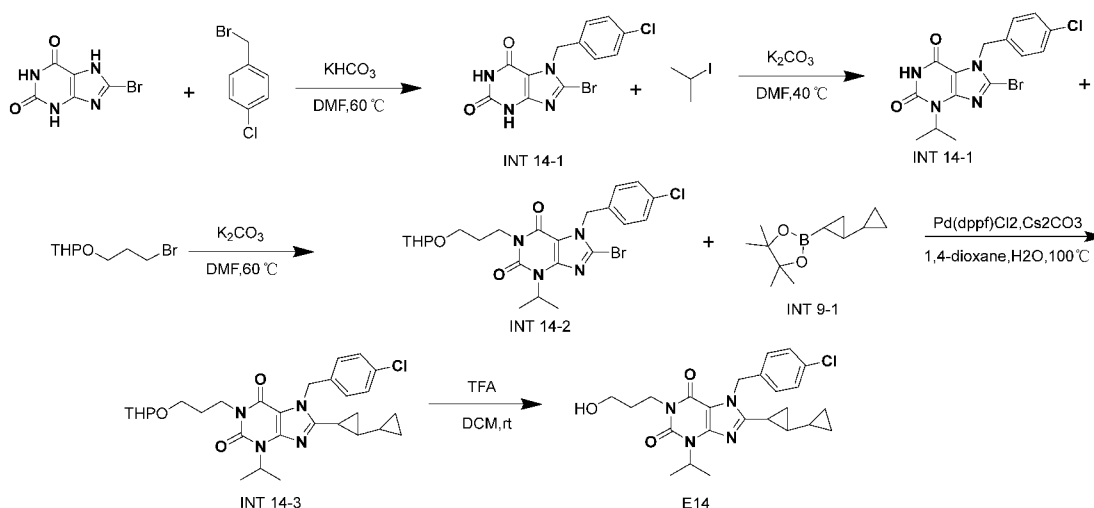
实施例 E12 的合成方法同 E10, 除了以 4-(三氟甲基)-1-环己烯-1-硼酸频哪醇酯代替 4,4-(二甲基环己烯-1-基)硼酸频那醇酯为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.21 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 3H), 1.95 – 1.87 (m, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z$  499.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E13: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4-二氧杂环[4.5]癸-8-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



实施例 E13 的合成方法同 E10, 除了以 1,4-二氧杂-螺[4,5]癸-7-烯-8-硼酸频哪醇酯代替 4,4-(二甲基环己烯-1-基)硼酸频那醇酯为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.72 (tt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.04 (qd, *J* = 13.4, 3.6 Hz, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 4H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.58 (td, *J* = 13.4, 4.1 Hz, 2H). MS (ESI):  $m/z$  489.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E14: 8-([1,1'-双(环丙烷)]-2-基)-7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



8-溴黄嘌呤 (2 g, 8.658 mmol) 溶于 10 ml DMF 中, 加入  $\text{KHCO}_3$  (1.298 g, 12.987 mmol)、4-氯苄溴 (1.77 g, 8.658 mmol),  $60^\circ\text{C}$  搅拌 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 抽滤, 滤饼烘干后得 2.5 g 白色固体, 即中间体 INT 14-1。

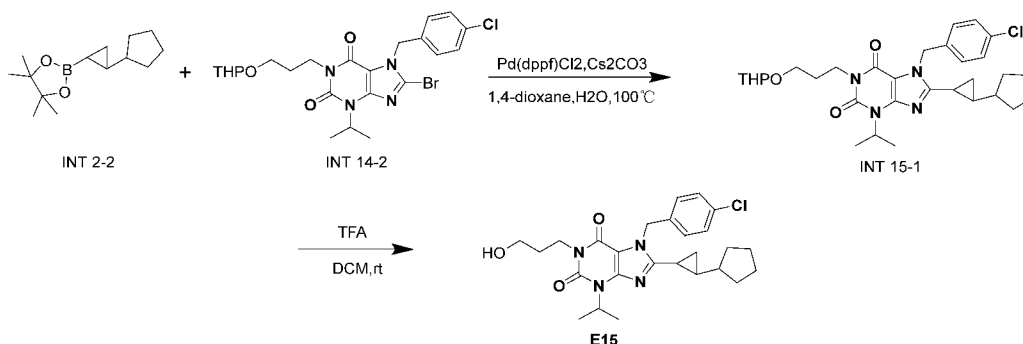
INT 14-1 (1g, 2.825 mmol) 溶于 10 ml DMF 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (428 mg, 3.1 mmol)、2-碘丙烷 (480 mg, 2.825 mmol),  $40^\circ\text{C}$  搅拌 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 抽滤, 滤饼烘干后得 400 mg 白色固体, 即中间体 INT 14-2

INT 14-2 (350 mg, 0.883 mmol) 溶于 5 ml DMF 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 1.768 mmol)、2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃 (236.5 mg, 1.06 mmol),  $60^\circ\text{C}$  搅拌 2h。TLC 显示反应完毕。反应液倒入饱和  $\text{NaCl}$  水溶液中, 用乙酸乙酯萃取 3 遍, 合并有机相, 再用饱和  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤 3 遍。无水  $\text{MgSO}_4$  干燥后用快速硅胶色谱柱分离,  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  为流动相进行洗脱, 收集目标产物部得 250 mg 无色油状液体, 得到中间体 INT 14-3。

INT 14-3 (100 mg, 0.185 mmol)、INT 9-1 (81.5 mg, 0.392 mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (14.3 mg, 0.019 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及  $\text{H}_2\text{O}$  3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于  $100^\circ\text{C}$  加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 60 mg 胶状物, 即中间体 INT 14-4。

INT 14-4 (60 mg, 0.111 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 30 mg 白色固体, 即实施例 E14。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{Chloroform-d}$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.73 – 5.42 (m, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.18 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.66 (dt,  $J = 8.8, 4.7$  Hz, 1H), 1.55 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.52 – 1.47 (m, 1H), 1.36 (dt,  $J = 9.1, 4.7$  Hz, 1H), 0.97 – 0.79 (m, 2H), 0.57 – 0.38 (m, 2H), 0.19 – 0.08 (m, 2H)。MS (ESI):  $m/z$  457.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

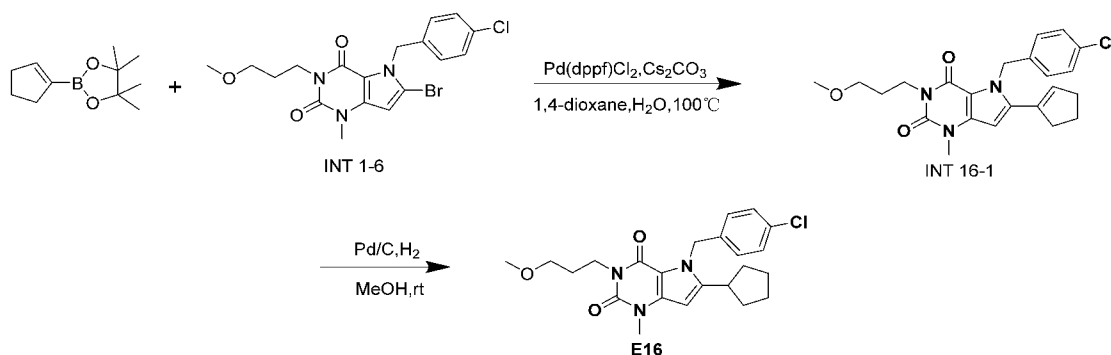
**实施例 E15: 7-(4-氯苄基)-8-(2-环戊基环丙基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



INT 14-2 (100 mg, 0.185 mmol)、INT 9-1 (81.5 mg, 0.392 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (14.3 mg, 0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 15-1。

INT 15-1 (80 mg, 0.141 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 50 mg 白色固体, 即实施例 E15。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.61 (m, 5H), 1.56 (d, J = 6.8, 6H), 1.49 – 1.38 (m, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 1H), 1.03 – 0.96 (m, 1H). MS (ESI): m/z 485.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**实施例 E16: 7-(4-氯苄基)-8-环戊基-1-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



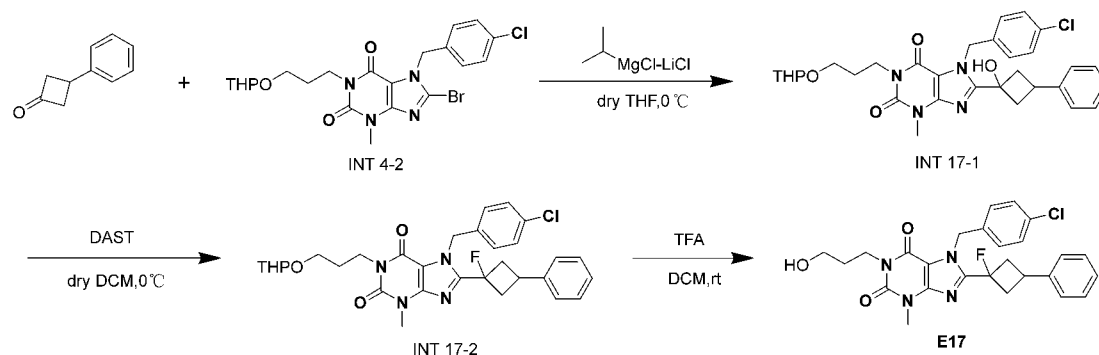
INT 1-6 (100 mg, 0.227 mmol)、1-环戊烯硼酸频哪醇酯 (88.1 mg, 0.454 mmol)、Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (14.3 mg, 0.019 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191.1 mg, 0.588 mmol)、1,4-二氧六环 10 mL 以及 H<sub>2</sub>O 3 mL 置于耐压管中, 以氮气脱气 3 min, 将耐压管密封, 并于 100°C 加热搅拌 2h。冷却后, 以乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 滤液减压蒸干得粗品。然后以快

速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 80 mg 胶状物，即中间体 INT 16-1。

INT 16-1 (80 mg, 0.187 mmol) 溶于 5 ml 甲醇中，加入 15 mg Pd/C，氢气置换后室温反应 2 h。抽滤后滤液浓缩至干，得 80 mg 胶状物，以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 50 mg 白色固体，即实施例 E16。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.28 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.00 – 1.90 (m, , 4H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 431.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E17: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-3-苯基环丁基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

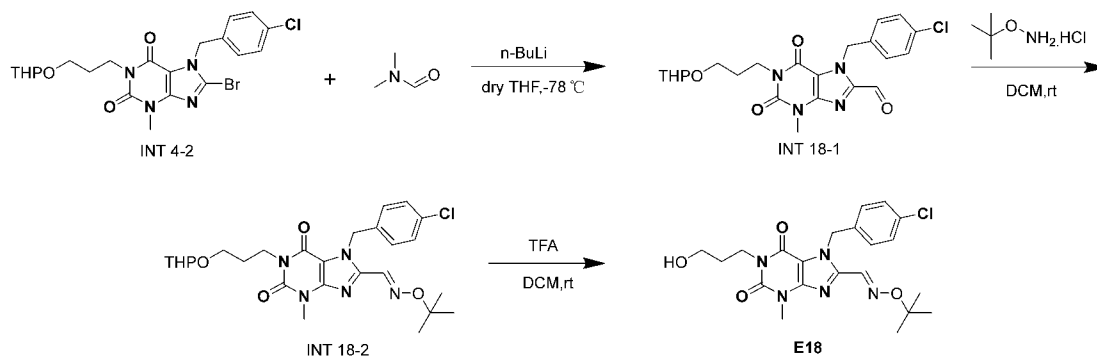


INT 4-2 (250 mg, 0.49 mmol) 溶于 5 ml 超干四氢呋喃中，0°C 下逐滴加入异丙基氯化镁氯化锂络合物 (490 μL, 0.735 mmol)，搅拌 10 min，加入 3-苯基环丁酮 (130 μL, 0.98 mmol)，0°C 搅拌 2 h，LC-MS 显示反应完毕，减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 100 mg 胶状物，即中间体 INT 17-1。

中间体 INT 17-1 (100 mg, 0.173 mmol) 溶于 3 ml 超干 DCM，0°C 下逐滴加入 DAST (113 μL, 0.865 mmol)，0°C 下搅拌 30 min。LC-MS 显示反应完毕，蒸干得 80 mg 胶状物，即中间体 INT 17-2。

INT 17-2 (80 mg, 0.138 mmol) 溶于 4 mL DCM，然后加入 1 mL TFA，室温搅拌 1h，TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂，剩余物以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 50 mg 白色固体，即实施例 E17。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.27 (p, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 497.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E18: (E)-7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲醛-O-(叔丁基)脞**

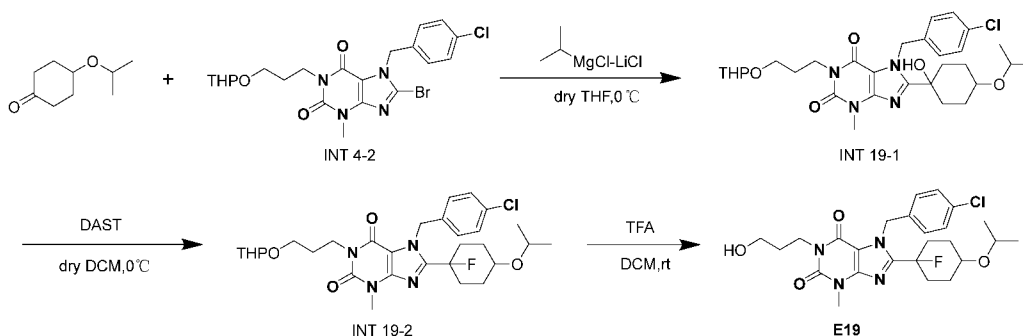


INT 4-2 (250 mg, 0.49 mmol) 溶于 5 ml 超干四氢呋喃中,  $-78^{\circ}\text{C}$  下逐滴加入 2.5M 正丁基锂 (235  $\mu\text{L}$ , 0.588 mmol), 搅拌 30 min, 加入超干 DMF (57  $\mu\text{L}$ , 0.735 mmol),  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 h, LC-MS 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 18-1。

中间体 INT 18-1 (80 mg, 0.174 mmol)、O-叔丁基羟胺盐酸盐 (65.6 mg, 0.522 mmol) 溶于 3 ml DCM, 搅拌 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 40 mg 胶状物, 即中间体 INT 18-2。

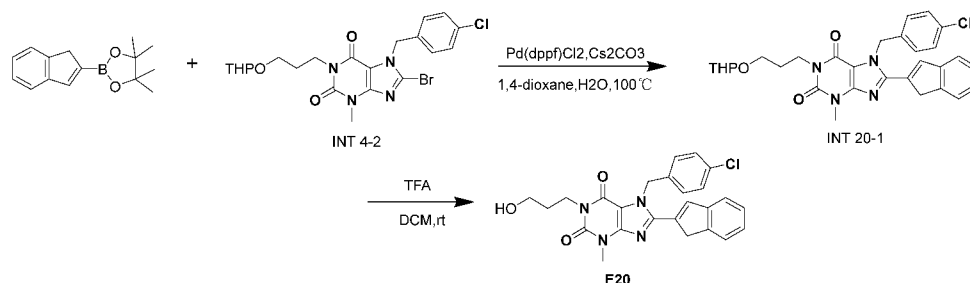
INT 18-2 (40 mg, 0.075 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 30 mg 白色固体, 即实施例 E18。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 – 3.54 (m, 2H), 3.48 – 3.25 (m, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H). MS (ESI):  $m/z$  448.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>。

**实施例 E19: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-异丙氧基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



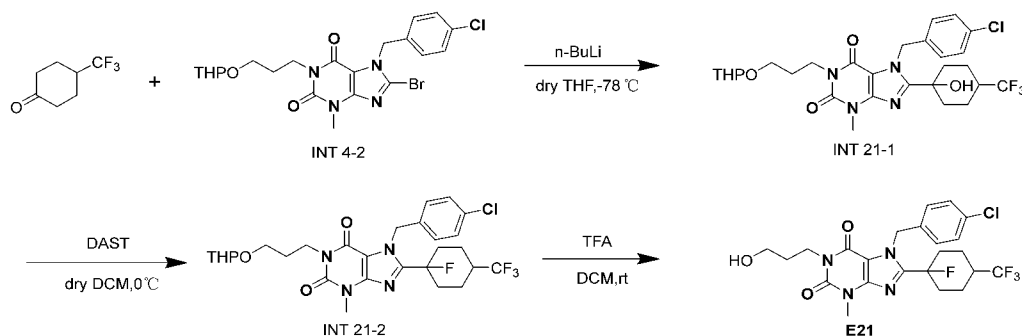
实施例 E19 的合成方法同 E17, 除了以 4-异丙氧基环己酮代替 3-苯基环丁酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 3H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 2.50 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.00 (m, 4H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.22 – 1.14 (ms, 6H). MS (ESI):  $m/z$  507.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>。

**实施例 E20: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-8-(1H-茛-2-基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



实施例 E20 的合成方法同 E6，除了以 1H-茛-2-硼酸频哪醇酯代替 4,4,5,5-四甲基-2-(1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3,2-二氧杂硼烷为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.20 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  463.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 21: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

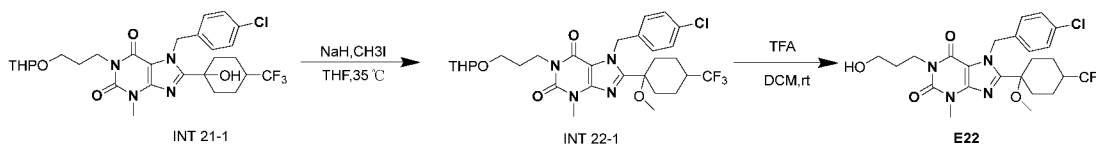


INT 4-2 (250 mg, 0.49 mmol) 溶于 5 ml 超干四氢呋喃中，-78°C 下逐滴加入 2.5M 正丁基锂 (235  $\mu$ L, 0.588 mmol)，搅拌 30 min，加入 4-(三氟甲基)环己酮 (122 mg, 0.735 mmol)，-78°C 搅拌 2 h，LC-MS 显示反应完毕，减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离，以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 120 mg 胶状物，即中间体 INT 21-1。

中间体 INT 21-1 (120 mg, 0.201 mmol) 溶于 3 ml 超干 DCM，0°C 下逐滴加入 DAST (53  $\mu$ L, 0.402 mmol)，0°C 下搅拌 30 min。LC-MS 显示反应完毕，蒸干得 80 mg 胶状物，即中间体 INT 21-2。

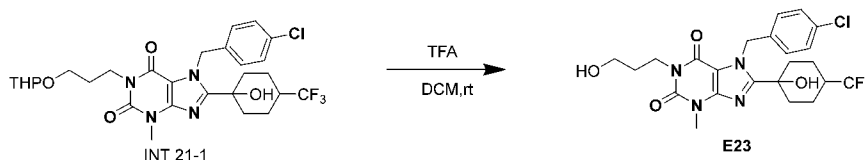
INT 21-2 (80 mg, 0.133 mmol) 溶于 4 mL DCM，然后加入 1 mL TFA，室温搅拌 1h，TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂，剩余物以制备液相色谱柱进行纯化，以乙腈/水体系为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 50 mg 白色固体，即实施例 E21。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 3:4 isomer)  $\delta$  7.30/7.29 (2  $\times$  d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7.15/7.09 (2  $\times$  d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.76/5.75 (2  $\times$  s, 2H), 4.22 – 4.16 (m, 2H), 3.58/3.61 (2  $\times$  s, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 2H), 3.42 – 3.24 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 7H), 1.82 – 1.71 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  517.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E22: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-8-(1-甲氧基-4-(三氟甲基)环己基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

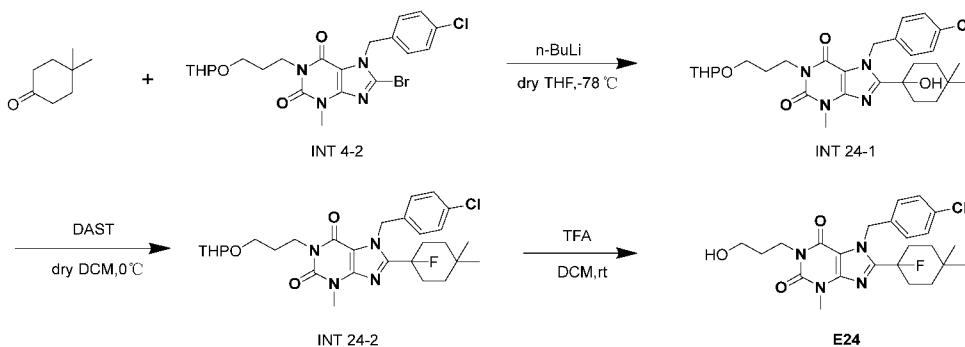


中间体 INT 21-1 (120 mg, 0.201 mmol) 溶于 5 ml 超干 THF 中, 加入 NaH (16.08 mg, 0.402 mmol)、CH<sub>3</sub>I (38  $\mu$ L, 0.603 mmol), 35°C 下反应 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 80 mg 胶状物, 即中间体 INT 22-1。

INT 22-1 (80 mg, 0.133 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 50 mg 白色固体, 即实施例 E22。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.54 – 3.49 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 6H), 1.67 (td, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 4H). MS (ESI): *m/z* 529.2 [M+ H]<sup>+</sup>.  
**实施例 E23: 7-(4-氯苄基)-8-(1-羟基-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

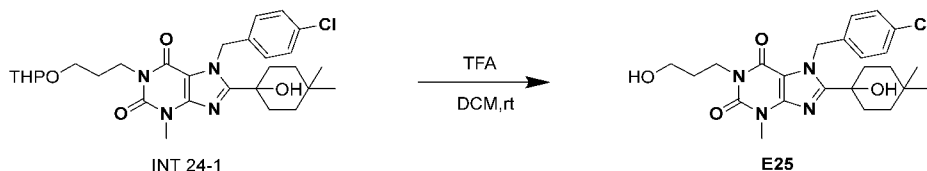


INT 21-1 (40 mg, 0.067 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 20 mg 白色固体, 即实施例 E23。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 3H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.83 (m, 4H), 1.81 – 1.69 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 515.2 [M+ H]<sup>+</sup>.  
**实施例 E24: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4,4-二甲基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



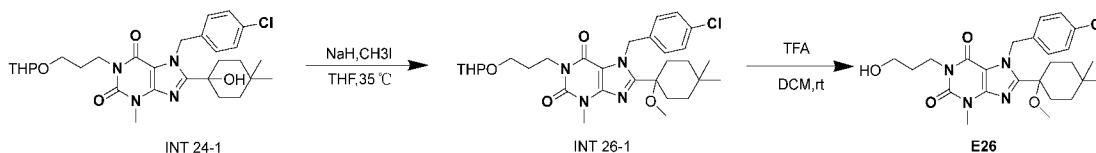
实施例 E24 的合成方法同 E21, 除了以 4,4-二甲基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 4H), 1.64 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 2H), 1.38 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI): *m/z* 477.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E25: 7-(4-氯苄基)-8-(1-羟基-4,4-二甲基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



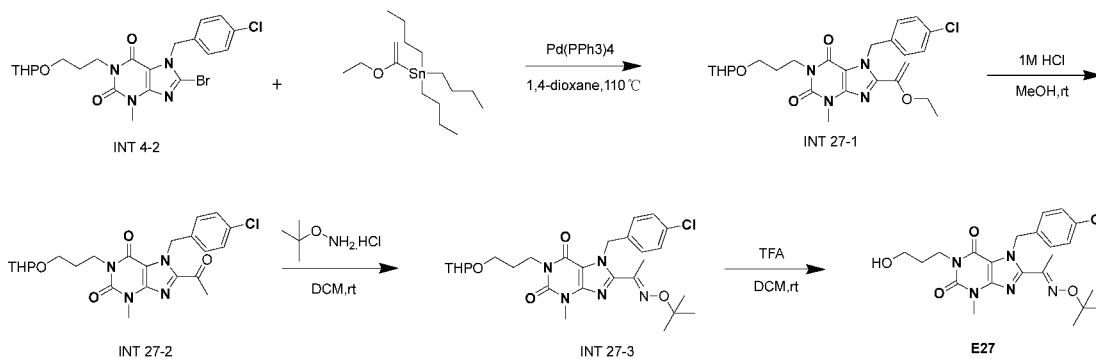
INT 24-1 (40 mg, 0.072 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 20 mg 白色固体, 即实施例 E25。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.46 – 3.41 (m, 1H), 2.23 (td,  $J = 13.7, 4.2$  Hz, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.71 (d,  $J = 14.2$  Hz, 2H), 1.57 (td,  $J = 13.5, 3.9$  Hz, 2H), 1.41 – 1.29 (m, 2H), 1.00 (s, 6H). MS (ESI):  $m/z$  475.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E26: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-8-(1-甲氧基-4,4-二甲基环己基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



实施例 E26 的合成方法同 E22, 除了以 INT 24-1 代替 INT 21-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.27 – 4.03 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 4H), 1.50 (td,  $J = 13.0, 3.8$  Hz, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 3.7$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  489.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E27: (E)-8-(1-(叔丁氧基亚胺)乙基)-7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



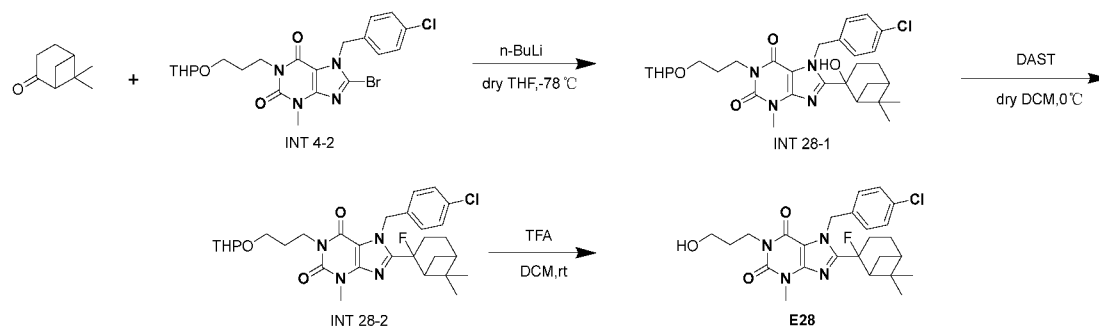
INT 4-2 (200 mg, 0.392 mmol) 溶于 5 ml 1,4-二氧六环中, N<sub>2</sub> 保护下加入三丁基(1-乙氧基乙烯)锡 (267  $\mu$ L, 0.784 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg, 0.039 mmol), 110°C 搅拌 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 180 mg 胶状物, 即中间体 INT 27-1。

INT 27-1 (180 mg, 0.358 mmol) 溶于 3 ml 甲醇中, 0°C 下滴加 1 ml 1N HCl, 室温搅拌 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 140 mg 胶状物, 即中间体 INT 27-2。

INT 27-2 (140 mg, 0.295 mmol)、O-叔丁基羟胺盐酸盐 (74.3 mg, 0.59 mmol) 溶于 3 ml DCM, 搅拌 12 h。TLC 显示反应完毕, 减压蒸除溶剂。然后以快速硅胶色谱柱进行分离, 以 MeOH/DCM 为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 90 mg 胶状物, 即中间体 INT 18-2。

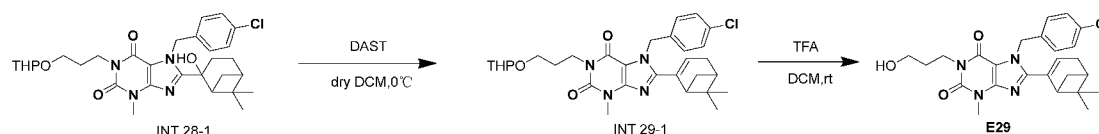
INT 17-2 (90 mg, 0.165 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系为流动相进行洗脱, 收集目标产物部, 蒸干得 50 mg 白色固体, 即实施例 E27。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.21 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 462.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E28: 7-(4-氯苄基)-8-(2-氟-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烷-2-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



实施例 E28 的合成方法同 E21, 除了以(1*R*,5*S*)-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烷-2-酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.69 – 5.50 (m, 2H), 4.33 – 3.97 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.55 – 3.49 (m, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 4H), 1.92 – 1.84 (m, 3H), 0.96 – 0.86 (m, 6H). MS (ESI): *m/z* 489.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E29: 7-(4-氯苄基)-8-(2-氟-6,6-二甲基双环[3.1.1]庚烷-2-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

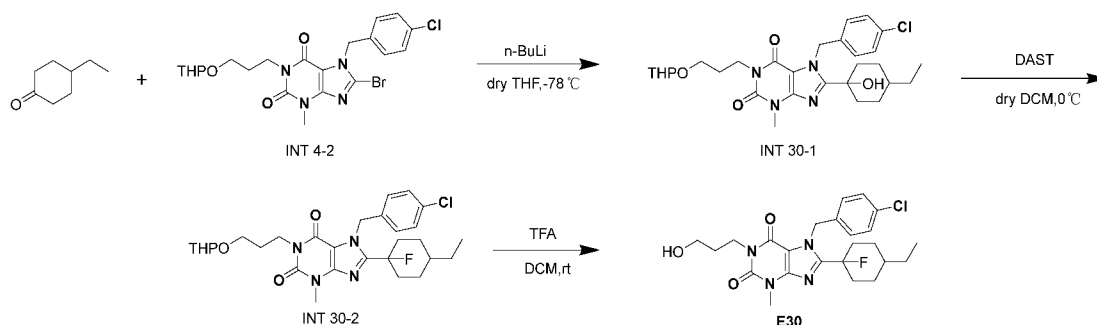


中间体 INT 28-1 (80 mg, 0.14 mmol) 溶于 3 ml 超干 DCM, 0°C 下逐滴加入 DAST (37  $\mu$ L, 0.28 mmol), 0°C 下搅拌 30 min。LC-MS 显示反应完毕, 蒸干得 20 mg 胶状物, 即中间体 INT 29-1。

INT 29-1 (20 mg, 0.036 mmol) 溶于 4 mL DCM, 然后加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, TLC 显示反应完毕。减压蒸除溶剂, 剩余物以制备液相色谱柱进行纯化, 以乙腈/水体系

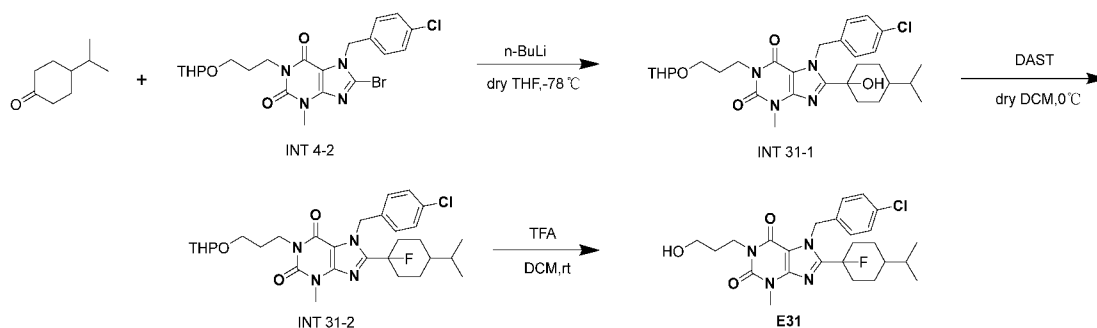
为流动相进行洗脱，收集目标产物部，蒸干得 10 mg 白色固体，即实施例 E29。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 6.18 – 6.05 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.55 – 3.44 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 2.22 (m, 1H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.77 (m, 2H), 0.98 – 0.81 (m, 6H). MS (ESI):  $m/z$  469.2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

**实施例 E30: 7-(4-氯苄基)-8-(4-乙基-1-氟环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



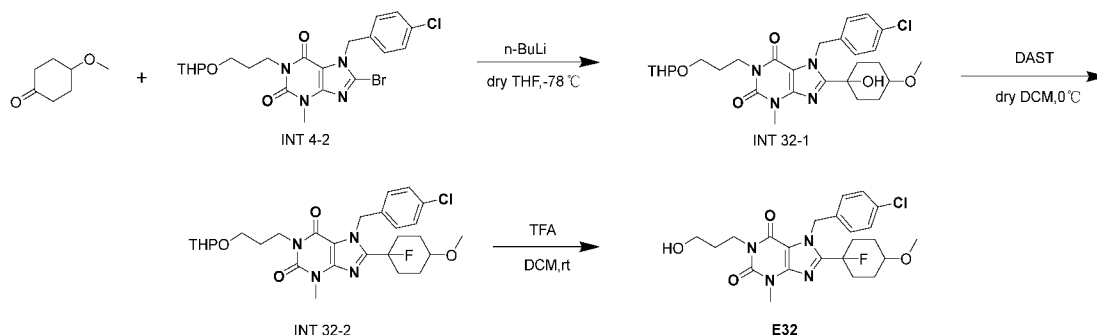
实施例 E30 的合成方法同 E21，除了以 4-乙基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 3:1 isomer)  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.16/7.11 ( $2 \times$  d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2H), 5.76/5.75 ( $2 \times$  s, 2H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.59/3.62 ( $2 \times$  s, 3H), 3.52 (t,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 4H), 1.93 – 1.86 (m, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 4H), 0.96 – 0.89 (m, 3H). MS (ESI):  $m/z$  477.2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

**实施例 E31: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-异丙基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



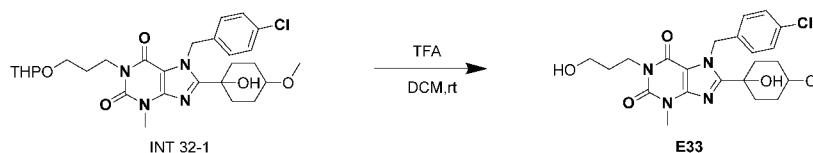
实施例 E31 的合成方法同 E21，除了以 4-异丙基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 3:1 isomer)  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.16/7.10 ( $2 \times$  d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2H), 5.76 /5.75 ( $2 \times$  s, 2H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.59/3.62 ( $2 \times$  s, 3H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.55 – 1.48 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.38 – 1.31 (m, 2H), 0.92 ( $2 \times$  d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 6H). MS (ESI):  $m/z$  491.2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

**实施例 E32: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-甲氧基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



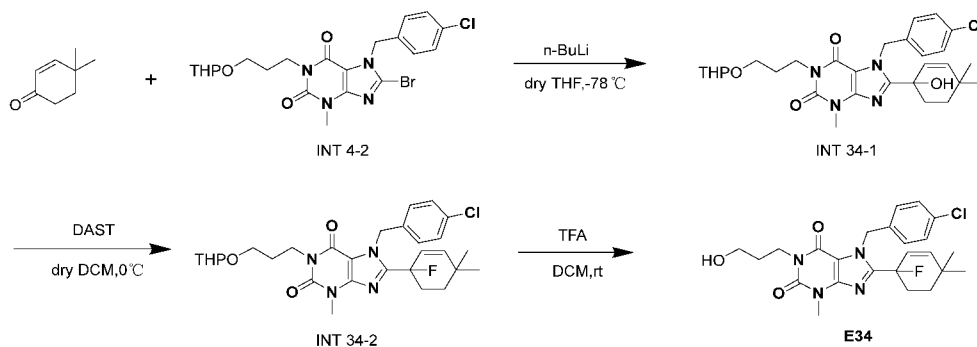
实施例 E32 的合成方法同 E21，除了以 4-甲氧基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.18 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.54 – 3.49 (m, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z$  479.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E33: 7-(4-氯苄基)-8-(1-羟基-4-甲氧基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



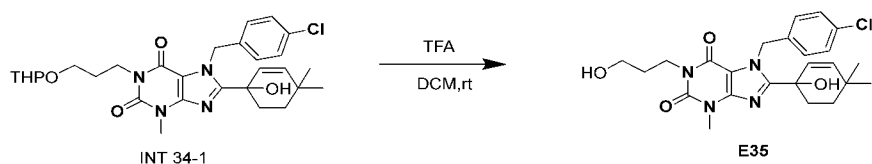
实施例 E33 的合成方法同 E25，除了以 INT 32-1 代替 INT 24-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 2.14 (td,  $J = 13.5, 3.9$  Hz, 2H), 2.06 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.70 – 1.64 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  477.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E34: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4,4-二甲基环己-2-烯-1-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



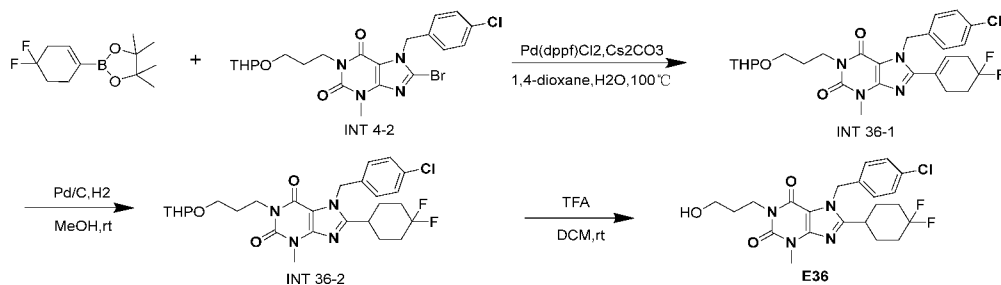
实施例 E34 的合成方法同 E21，除了以 4,4-二甲基-2-环己基-1-酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.20 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.54 – 2.33 (m, 2H), 2.07 – 2.04 (m, 2H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  475.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E35: 7-(4-氯苄基)-8-(1-羟基-4,4-二甲基环己-2-烯-1-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



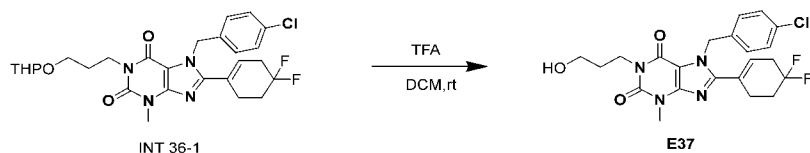
实施例 E35 的合成方法同 E25，除了以 INT 34-1 代替 INT 24-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.01 – 5.98 (m, 1H), 5.64 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 5.42 – 5.30 (m, 1H), 4.19 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 3.42 (t,  $J = 7$  Hz, 1H), 2.38 – 2.43 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.07 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). MS (ESI):  $m/z$  473.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E36: 7-(4-氯苄基)-8-(4,4-二氟环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



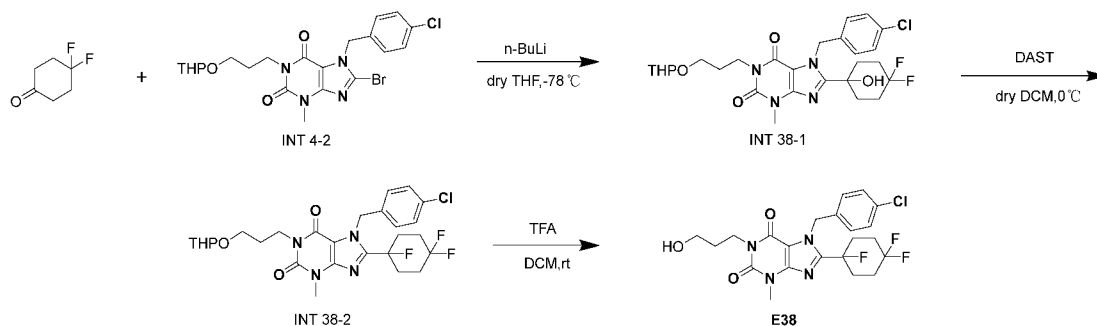
实施例 E36 的合成方法同 E10，除了以 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)硼酸频那醇酯代替 4,4-(二甲基环己烯-1-基)硼酸频那醇酯为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.20 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.49 – 3.45 (m, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z$  467.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E37: 7-(4-氯苄基)-8-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



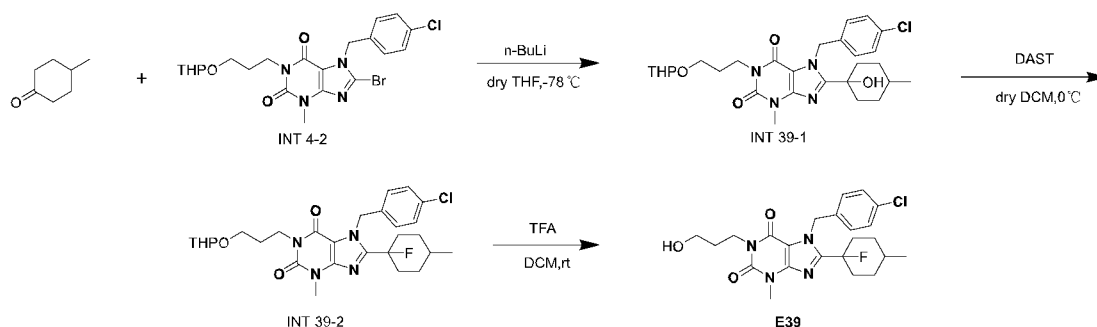
实施例 E37 的合成方法同 E25，除了以 INT 36-1 代替 INT 24-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.21 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 2.82 – 2.61 (m, 4H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  465.1 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E38: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



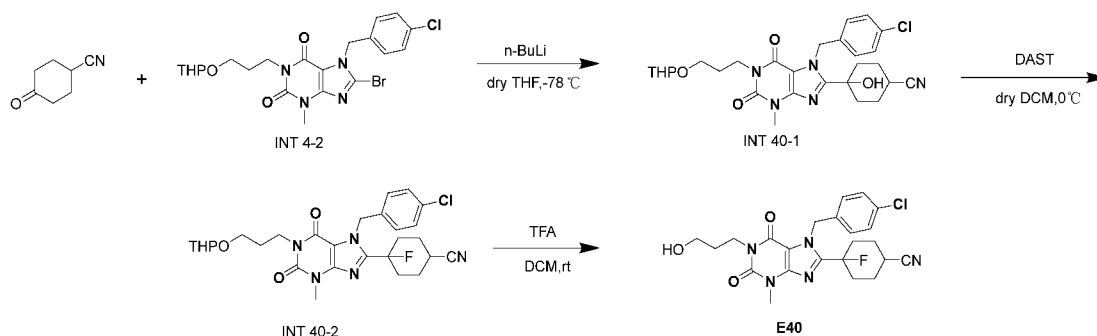
实施例 E38 的合成方法同 E21，除了以 4,4-二氟环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 6H), 1.93 – 1.86(m, 2H). MS (ESI): *m/z* 485.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E39: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-甲基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



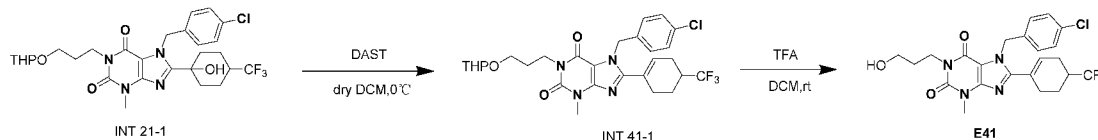
实施例 E39 的合成方法同 E21，除了以 4-甲基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 8:1 isomer)  $\delta$  7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10/7.16 (2 × d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.75/5.76(2 × s, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.62/3.60 (2 × s, 3H), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.27 (m, 1H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 6H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). MS (ESI): *m/z* 463.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E40: 4-(7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)-4-氟环己烷-1-腈**



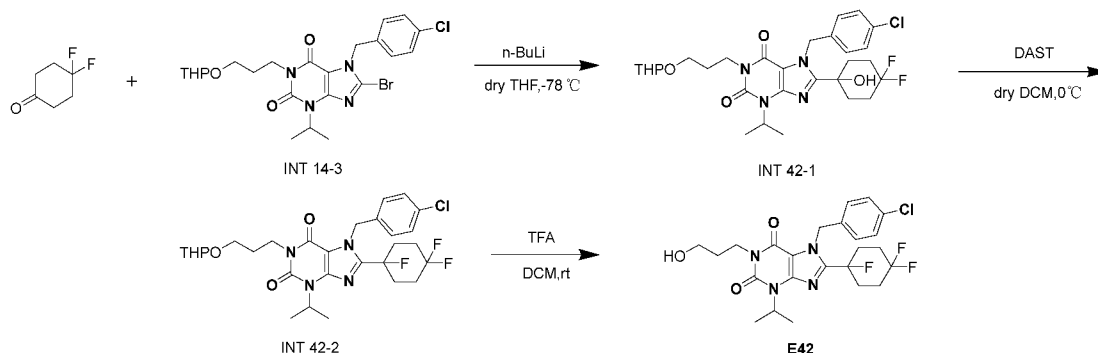
实施例 E40 的合成方法同 E21，除了以 4-氧代环己烷甲腈代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 7:10 isomer)  $\delta$  7.33/7.31 (2 × d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14/7.12 (2 × d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58/3.62 (2 × s, 3H), 3.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.06 (p, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.52 – 2.36 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 5H), 2.03 – 1.99 (m, 2H). 1.91 – 1.83(m, 2H). MS (ESI): *m/z* 474.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E41: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



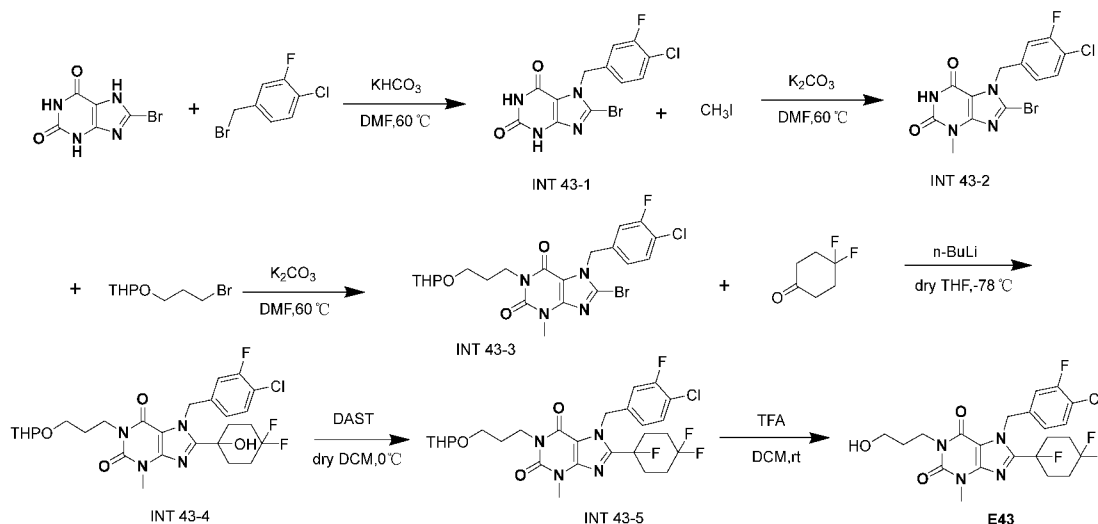
实施例 E41 的合成方法同 E29, 除了以 INT 21-1 代替 INT 28-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.08 – 6.04 (m, 1H), 5.65 – 5.47 (m, 2H), 4.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.24 (m, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.75 – 1.70 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  497.15 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E42: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



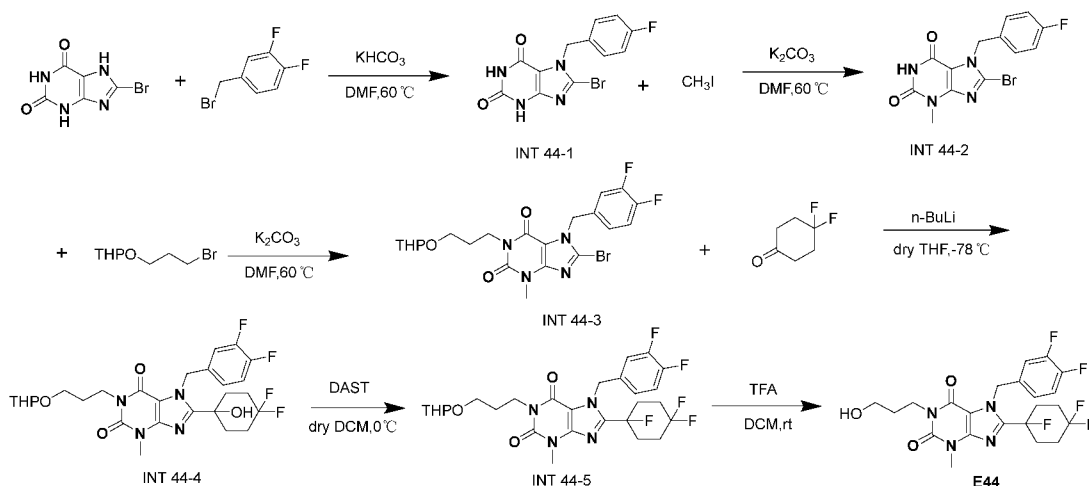
实施例 E42 的合成方法同 E38, 除了以 INT 14-3 代替 INT 4-2 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.19 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 2.54 – 2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.03 (m, 6H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.59 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  513.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E43: 7-(4-氯-3-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



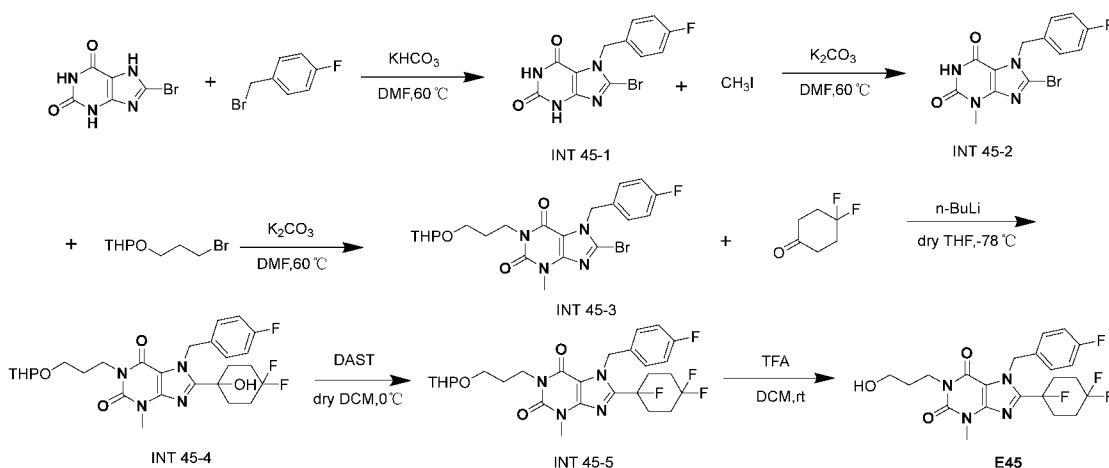
实施例 E43 的合成方法同 E38, 除了以 INT 43-3 代替 INT 4-2 为原料。其中, INT 43-3 的合成方法同 INT 4-2, 除了以 4-氯-3-氟溴苄代替 4-氯苄溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.19 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.56 – 3.48 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.25 – 2.08 (m, 6H), 1.92 – 1.84 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  503.1  $[M+H]^+$ .

**实施例 E44: 7-(3,4-二氟苯基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



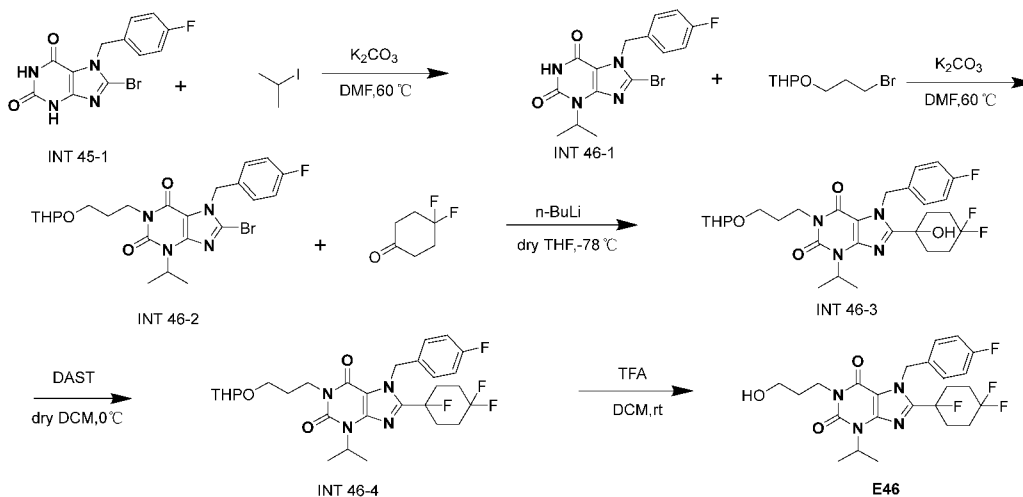
实施例 E44 的合成方法同 E43, 除了以 3,4-二氟苄溴代替 4-氯-3-氟苄溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.16 – 7.09 (m, 1H), 7.03 (ddd,  $J = 10.5, 7.5, 2.3$  Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.17 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 2.49 – 2.31 (m, 2H), 2.23 – 2.05 (m, 6H), 1.93 – 1.84 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  487.2  $[M+H]^+$ .

**实施例 E45: 7-(4-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



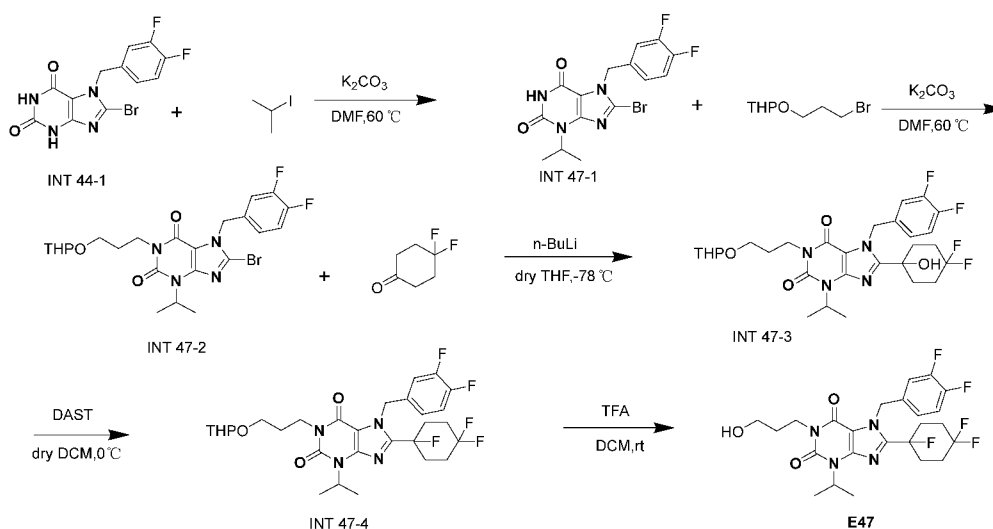
实施例 E45 的合成方法同 E43, 除了以 4-氟苄溴代替 4-氯-3-氟苄溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.17 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.47 – 2.27 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 6H), 1.92 – 1.83 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  469.2  $[M+H]^+$ .

**实施例 E46: 7-(4-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



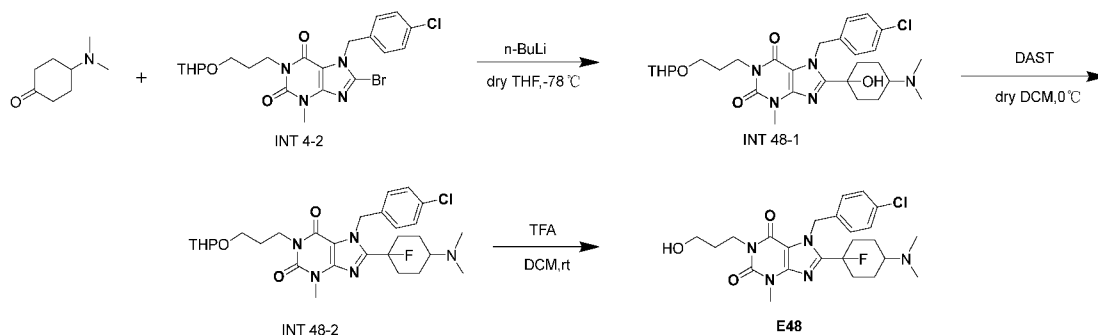
实施例 E46 的合成方法同 E45，除了以 2-碘代丙烷代替碘甲烷为原料。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.16 (h,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.46 – 2.27 (m, 2H), 2.20 – 2.06 (m, 6H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  497.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**实施例 E47: 7-(3,4-二氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

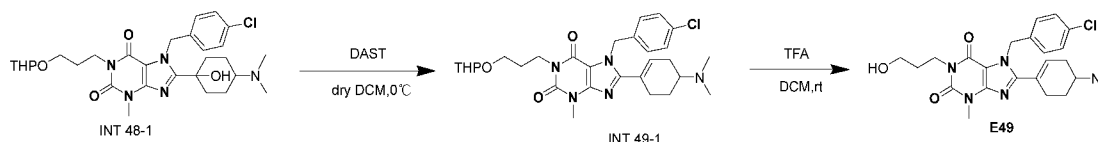


实施例 E47 的合成方法同 E46，除了以 INT 47-2 代替 INT 46-2 为原料。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.07 (ddd,  $J = 10.6, 7.5, 2.2$  Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.19 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.53 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 2.28 – 2.07 (m, 6H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.59 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  515.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**实施例 E48: 7-(4-氯苄基)-8-(4-(二甲氨基)-1-氟环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**

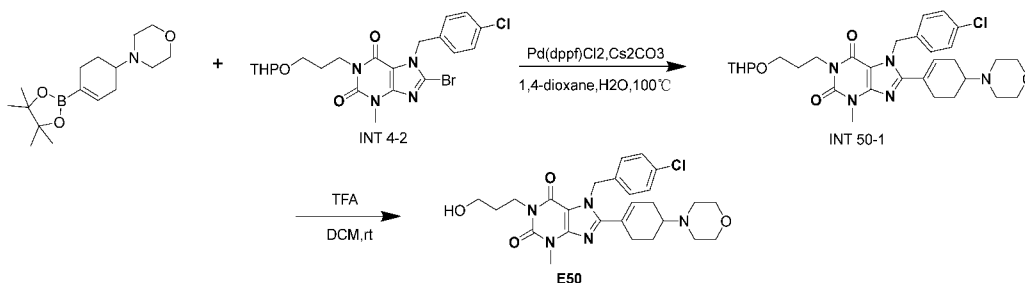


实施例 E48 的合成方法同 E21，除了以 4-二甲氨基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.52 – 3.46 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 8H). MS (ESI):  $m/z$  492.2 [M+ H]<sup>+</sup>.  
 实施例 E49: 7-(4-氯苄基)-8-(4-(二甲氨基)环己-1-烯-1-基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



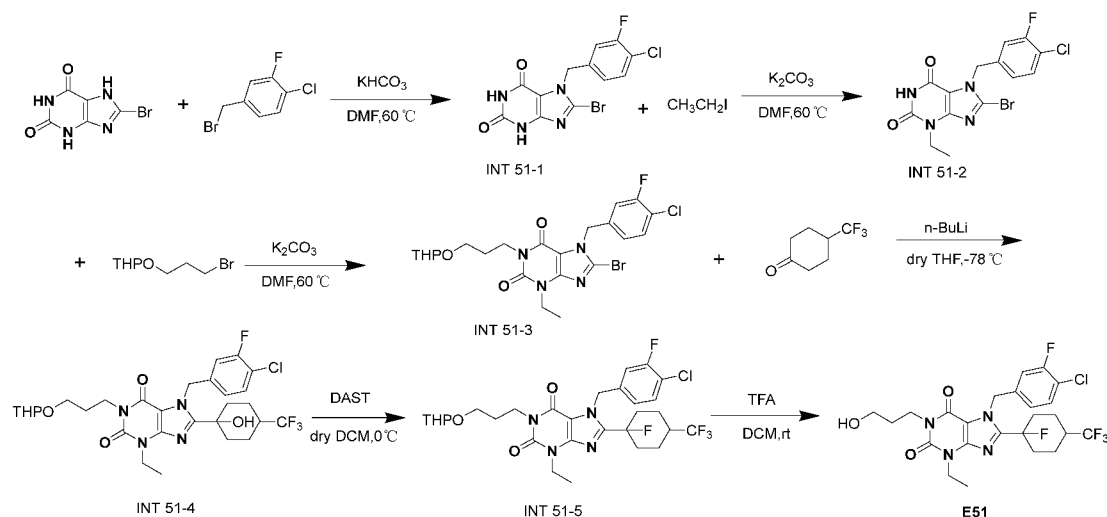
实施例 E49 的合成方法同 E29，除了以 INT 48-1 代替 INT 28-1 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.98 – 5.94 (m, 1H), 5.66 – 5.46 (m, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (t,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 2.89 – 2.81 (m, 6H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.57 – 2.42 (m, 5H), 2.35 – 2.27 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  472.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E50: 7-(4-氯苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(4-吗啉环己-1-烯-1-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮

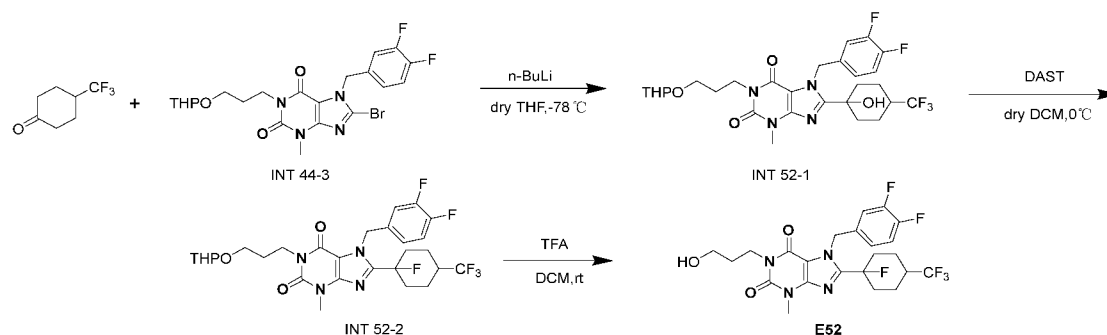


实施例 E50 的合成方法同 E6，除了以 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)-3-环己烯)吗啉代替 4,4,5,5-四甲基-2-(1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3,2-二氧杂硼烷为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.05 – 6.01 (m, 1H), 5.61 – 5.47 (m, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.66 – 2.50 (m, 6H), 2.45 – 2.30 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.57 – 1.53 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  514.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E51: 7-(4-氯-3-氟苄基)-3-乙基-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮

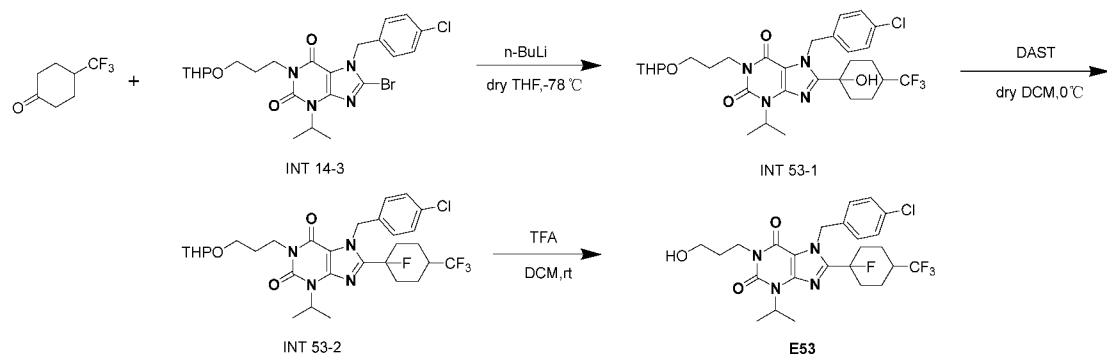


实施例 E51 的合成方法同 E43, 除了以 2-碘丙烷代替碘乙烷为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 5:11 isomer)  $\delta$  7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 2H), 5.75/5.73 (2  $\times$  s, 2H), 4.28 – 4.07 (m, 4H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.35 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 1.82 (m, 7H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.37/1.36 (2  $\times$  t,  $J$  = 7Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  549.2 [M+ H]<sup>+</sup>.  
 实施例 E52: 7-(3,4-二氟苯基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



实施例 E52 的合成方法同 E21, 除了以 INT 44-3 代替 INT 4-2 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 9:13 isomer)  $\delta$  7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.07 – 6.88 (m, 2H), 5.70/5.72 (2  $\times$  s, 2H), 4.17/4.16 (2  $\times$  t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.57 (2  $\times$  s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.05 – 1.82 (m, 7H), 1.82 – 1.71 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  519.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

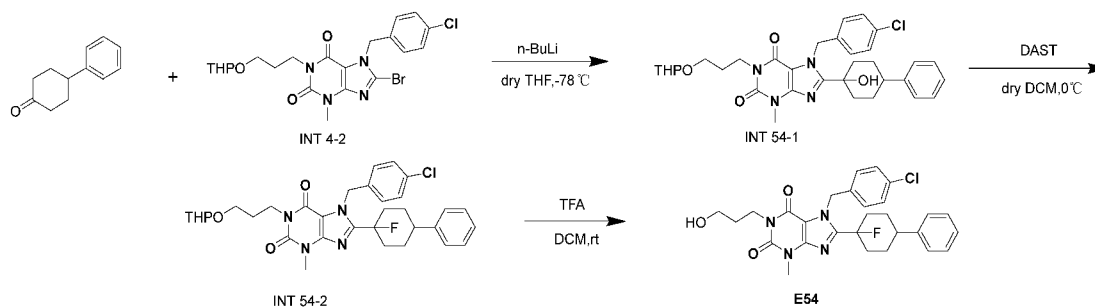
实施例 E53: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



实施例 E53 的合成方法同 E42, 除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原

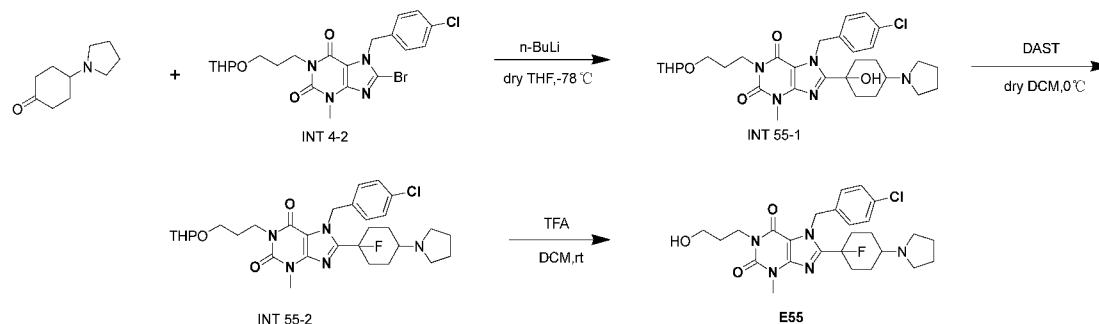
料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 8:1 isomer)  $\delta$  7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.19/7.13 (2  $\times$  d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.25 – 5.12 (m, 1H), 4.17/4.16 (2  $\times$  t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 2.32 – 2.11 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.58 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  545.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E54: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-苯基环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



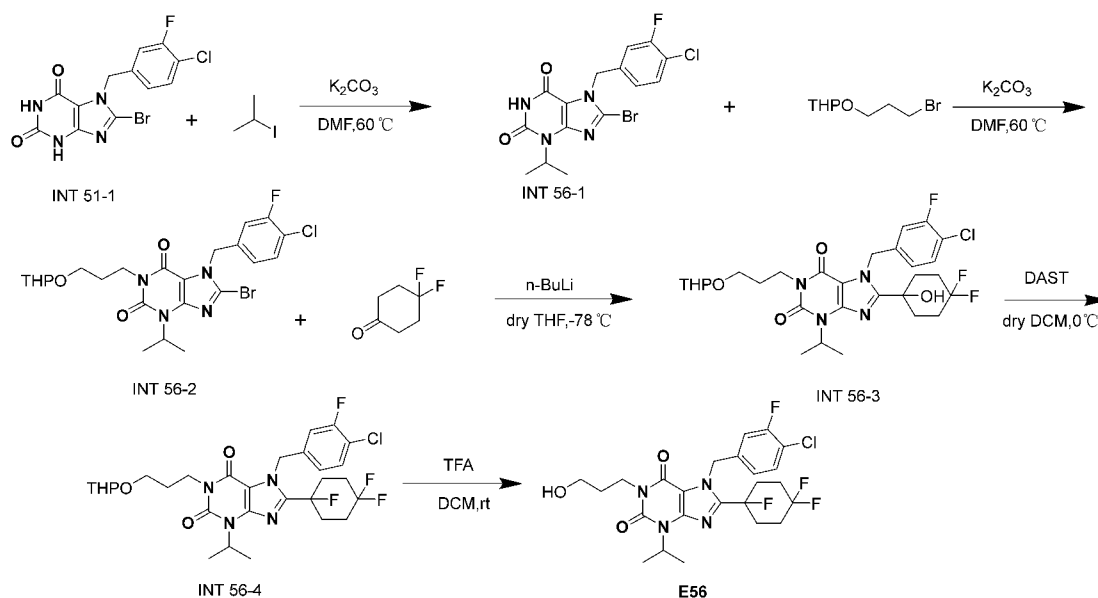
实施例 E54 的合成方法同 E21，除了以 4-苯基环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 3:1 isomer)  $\delta$  7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.19/7.09 (2  $\times$  d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.79/5.77 (2  $\times$  s, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 3.61/3.65 (2  $\times$  s, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 2.83 – 2.64 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 6H). MS (ESI):  $m/z$  525.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E55: 7-(4-氯苄基)-8-(1-氟-4-(吡咯烷-1-基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



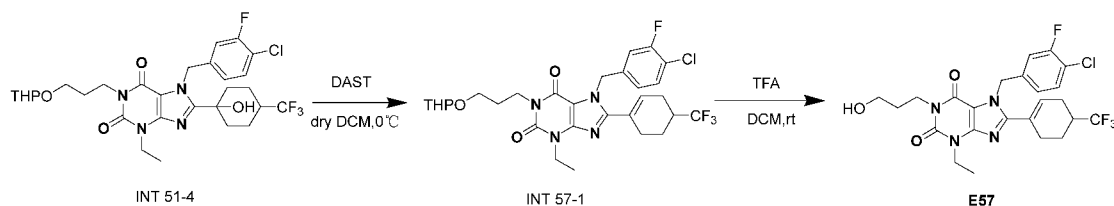
实施例 E55 的合成方法同 E21，除了以 4-(1-吡咯烷基)环己酮代替 4-(三氟甲基)环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.17 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.11 (m, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 4H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  518.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

**实施例 E56: 7-(4-氯-3-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-异丙基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



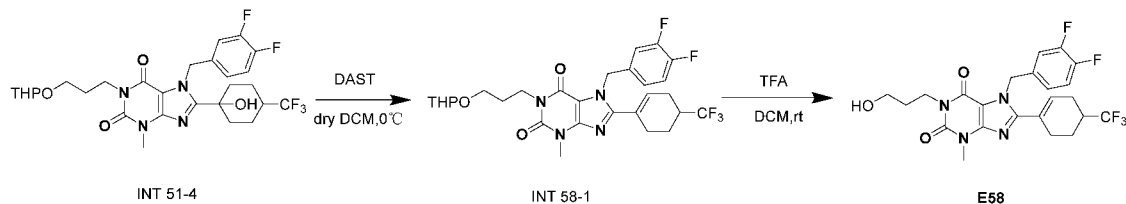
实施例 E56 的合成方法同 E47，除了以 INT 51-1 代替 INT 44-1 为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.19 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.53 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.51 – 2.30 (m, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 6H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.59 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  531.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

实施例 E57: 7-(4-氯-3-氟苄基)-3-乙基-1-(3-羟丙基)-8-(4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



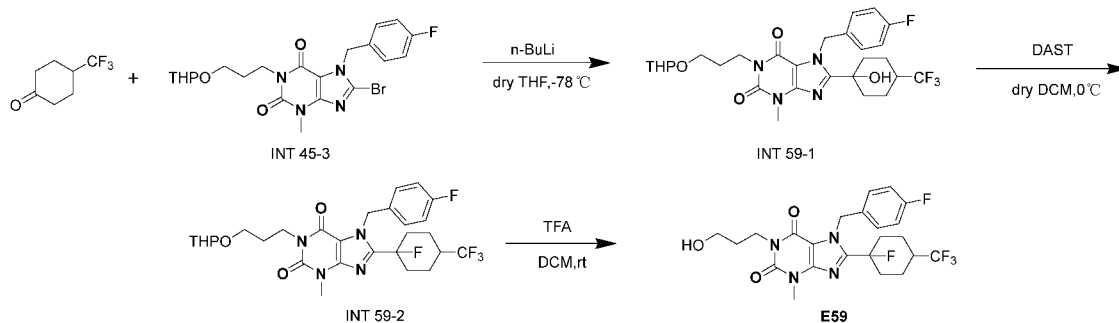
实施例 E57 的合成方法同 E29，除了以 INT 51-4 代替 INT 28-1 为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.42 – 7.37 (m, 1H), 6.88 (ddd,  $J = 12.3, 8.9, 2.1$  Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.63 – 5.49 (m, 2H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 3.52 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.55 – 2.26 (m, 4H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 3H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  529.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

实施例 E58: 7-(3,4-二氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)环己-1-烯-1-基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



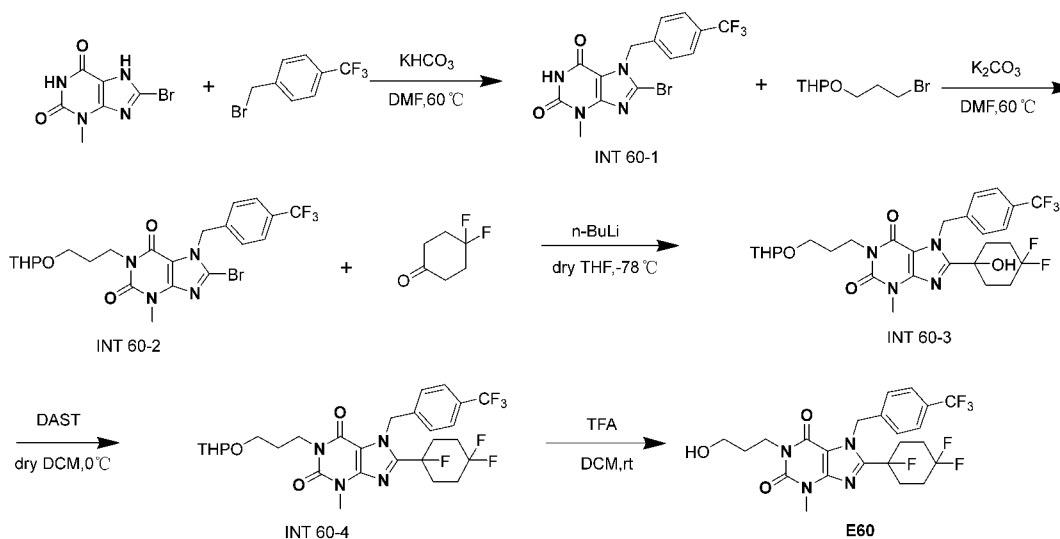
实施例 E58 的合成方法同 E29，除了以 INT 52-1 代替 INT 28-1 为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.21 – 7.12 (m, 1H), 6.92 (ddd,  $J = 10.3, 7.4, 2.3$  Hz, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 6.10 – 6.04 (m, 1H), 5.64 – 5.49 (m, 2H), 4.27 – 4.12 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.56 – 2.27 (m, 4H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 3H). MS (ESI):  $m/z$  499.2  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**实施例 E59: 8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-7-(4-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



实施例 E59 的合成方法同 E45，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*, 3:1 isomer)  $\delta$  7.23/7.16 (2  $\times$  m, 2H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 5.77/5.75 (2  $\times$  s, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.58/3.61 (2  $\times$  s, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.31 – 2.09 (m, 3H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 5H), 1.83 – 1.74 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  501.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

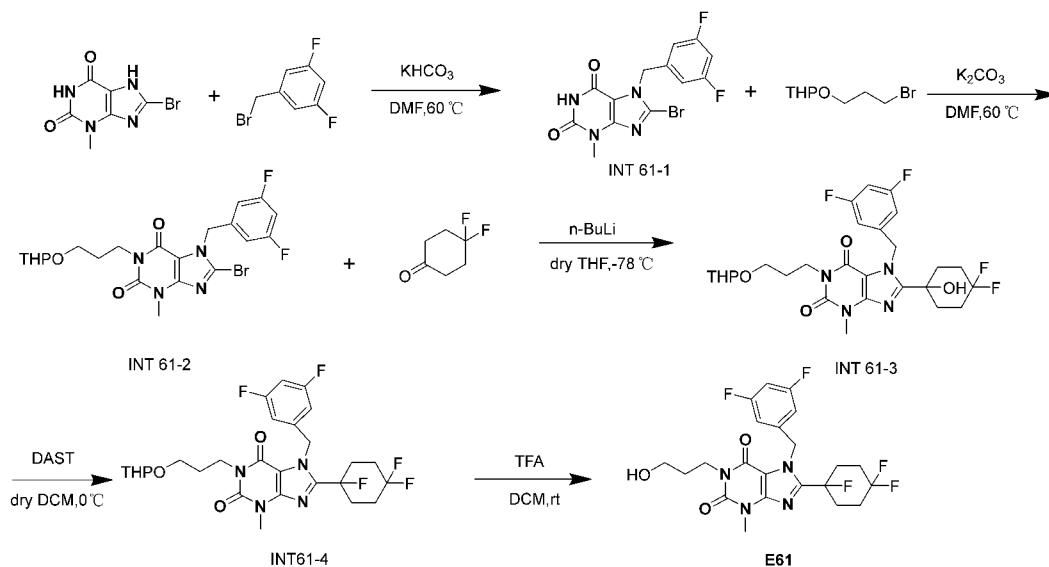
**实施例 E60: 1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-7-(4-(三氟甲基)苄基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮**



8-溴-3-甲基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮 (2 g, 8.13 mmol) 溶于 10 ml DMF 中，加入 KHCO<sub>3</sub> (1.298 g, 12.987 mmol)、4-(三氟甲基)苄基溴 (1.8 g, 7.531 mmol)，60°C 搅拌 2h。TLC 显示反应完毕，加入 10 ml H<sub>2</sub>O，抽滤，滤饼烘干后得 2.5 g 白色固体，即中间体 INT 60-1。INT 60-1 (350 mg, 0.87 mmol) 溶于 5 ml DMF 中，加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (244 mg, 1.768 mmol)、2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃 (236.5 mg, 1.06 mmol)，60°C 搅拌 2h。TLC 显示反应完毕。反应液倒入饱和 NaCl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取 3 遍，合并有机相，再用饱和 NaCl 水溶液洗涤 3 遍。无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥后用快速硅胶色谱柱分离，MeOH/DCM 为流动相进行洗脱，收集目标产物部得 300 mg 无色油状液体，得到中间体 INT 60-2。

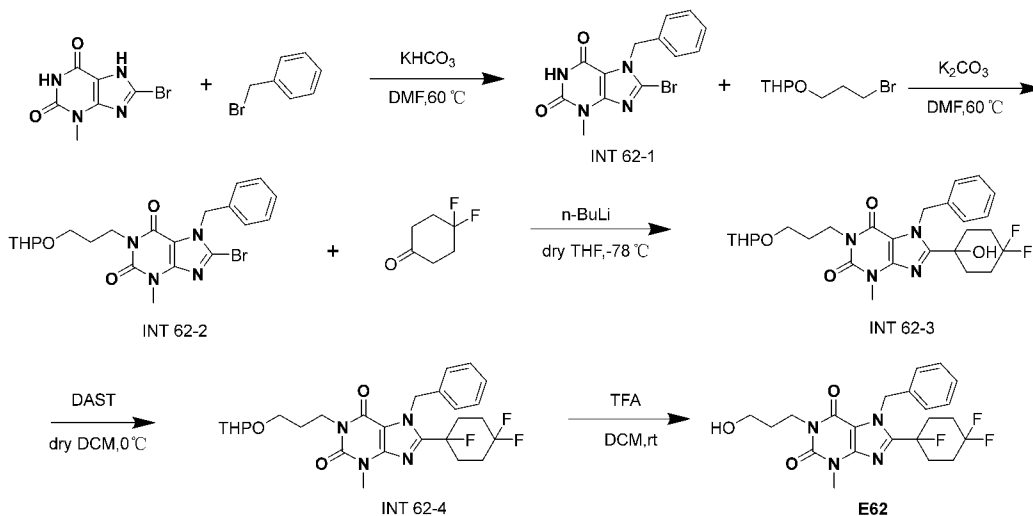
实施例 E60 的后续合成方法同 E38，除了以 INT 60-2 代替 4-2 为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.15 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.22 – 2.06 (m, 6H), 1.91 – 1.83 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  519.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E61 : 7-(3,5-二氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



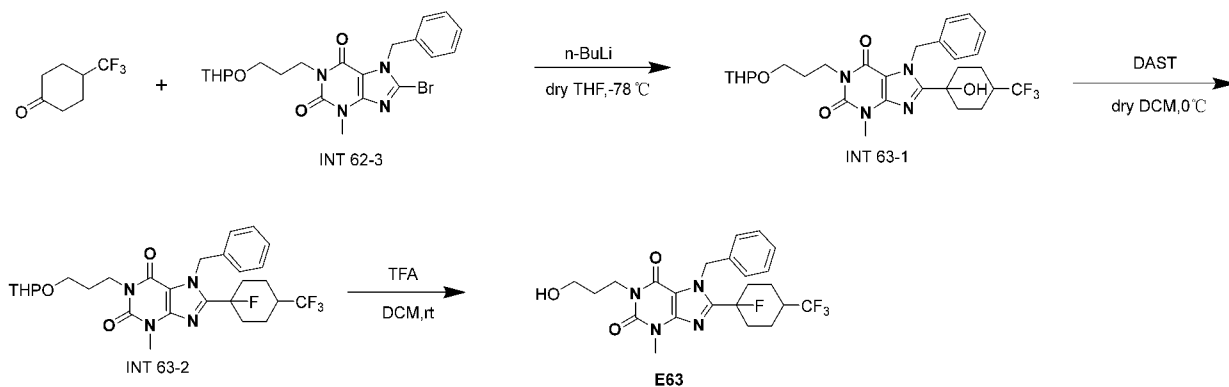
实施例 E61 的合成方法同 E60, 除了以 3,5-二氟苄基溴代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.74 (tt,  $J = 2.3, 8.7$  Hz, 1H), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 3.21 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.51 – 2.32 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  487.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E62 : 7-苄基-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



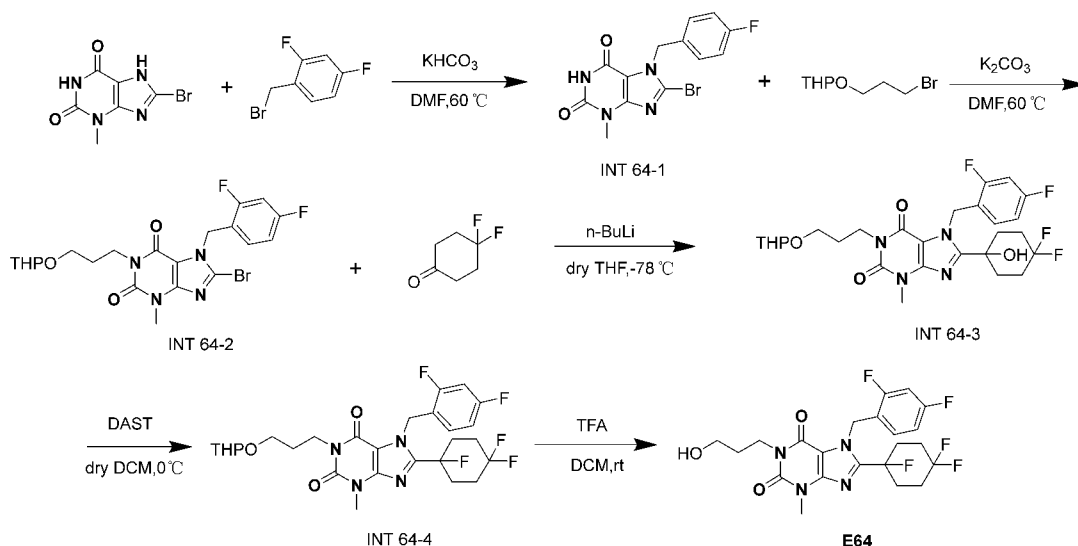
实施例 E62 的合成方法同 E60, 除了以溴化苄代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 4.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 6H), 1.91 – 1.84 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  451.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E63 : 7-苄基-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



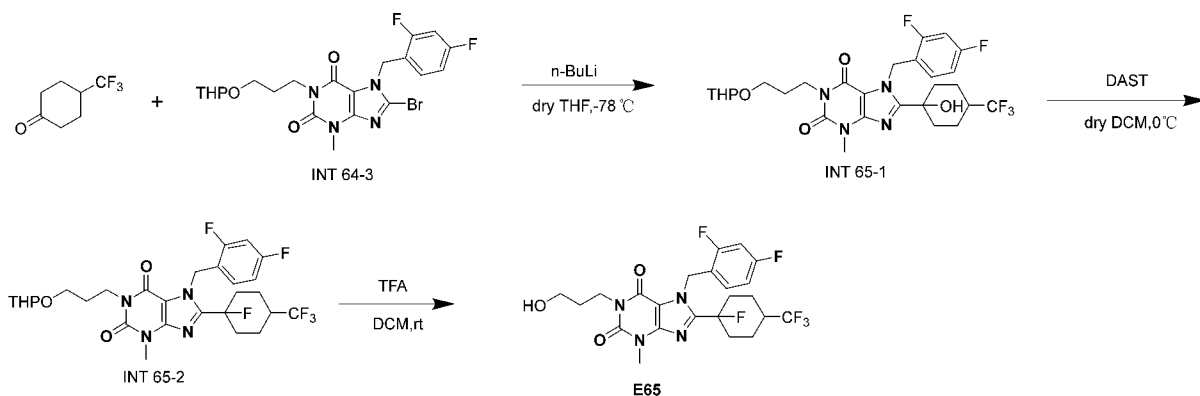
实施例 E63 的合成方法同 E62，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.36 – 7.28 (m, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 4H), 1.89 – 1.82 (m, 4H). MS (ESI):  $m/z$  483.2 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 E64：7-(2,4-二氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



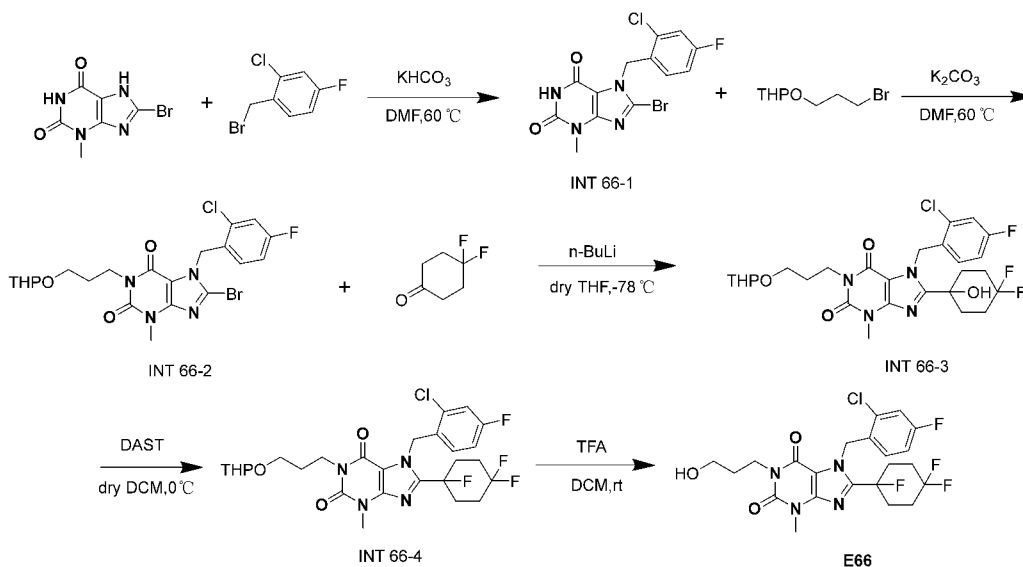
实施例 E64 的合成方法同 E60，除了以 2,4-二氟苄基溴代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 6H), 1.91 – 1.83 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  487.2 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 E65：7-(2,4-二氟苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



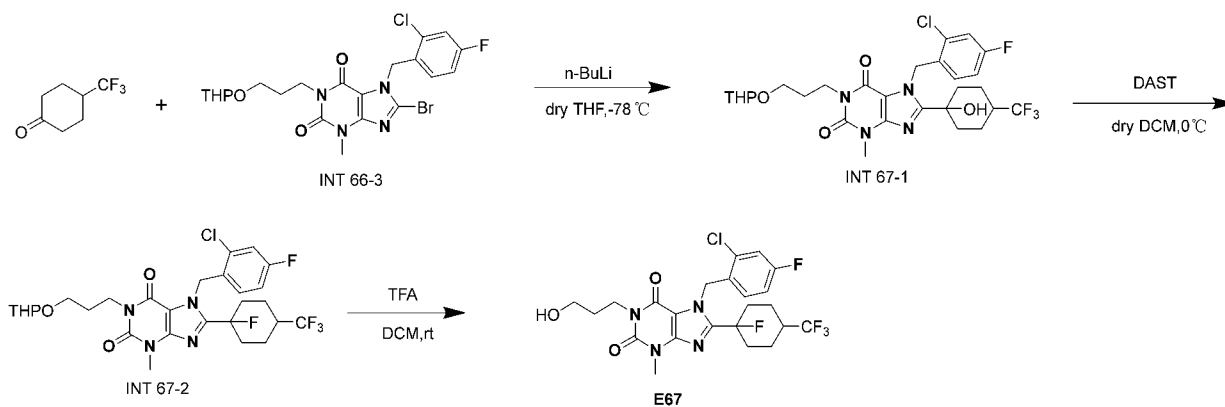
实施例 E65 的合成方法同 E64，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.82 – 6.75 (m, 1H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 8H). MS (ESI):  $m/z$  519.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E66：7-(2-氯-4-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



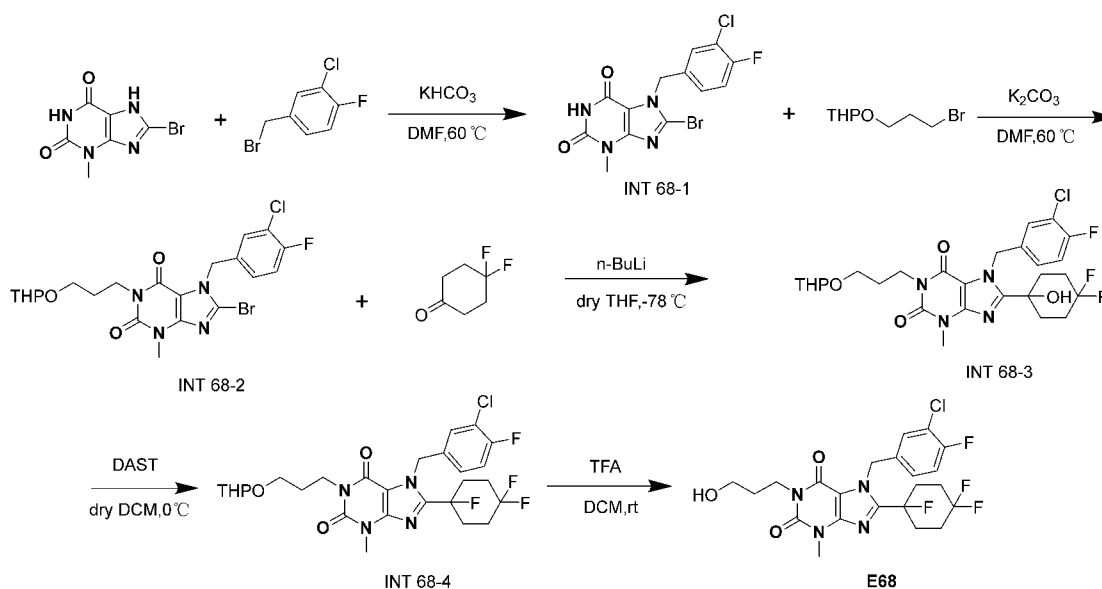
实施例 E66 的合成方法同 E60，除了以 2-氯-4-氟溴苯代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.19 (dd,  $J = 2.6, 8.2$  Hz, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 6H), 1.89 – 1.82 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  503.1 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E67：7-(2-氯-4-氟苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



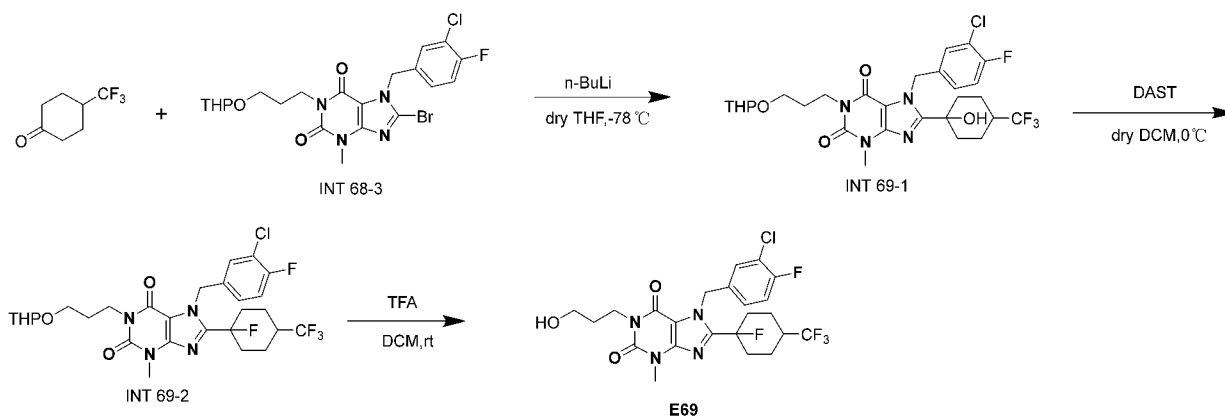
实施例 E67 的合成方法同 E66，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.19 (dd,  $J = 2.6, 8.2$  Hz, 1H), 6.92 – 6.84 (m, 1H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 6H), 1.87 – 1.82 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  535.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

实施例 E68: 7-(3-氯-4-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



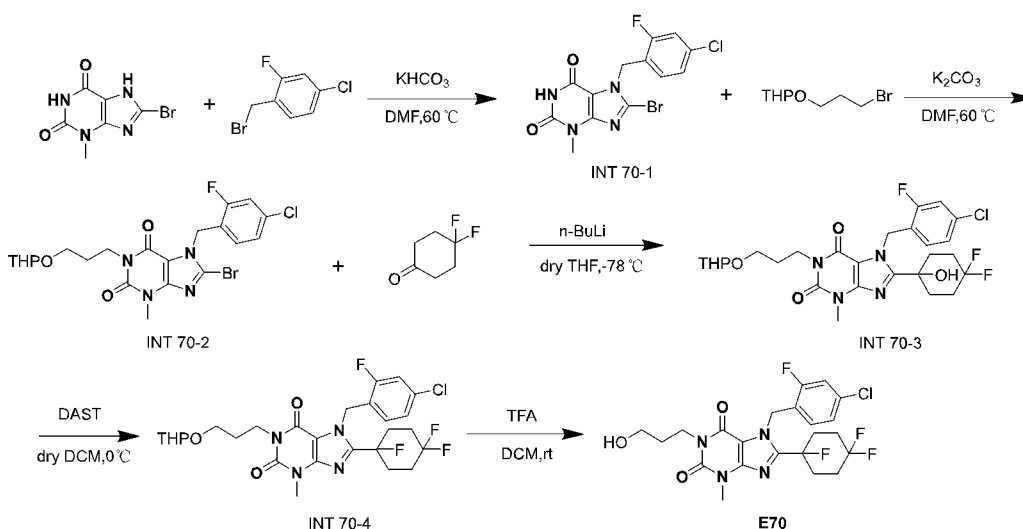
实施例 E68 的合成方法同 E60，除了以 3-氯-4-氟溴苄代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.17 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.54 – 3.47 (m, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 2.24 – 2.07 (m, 6H), 1.92 – 1.84 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  503.1  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

实施例 E69: 7-(3-氯-4-氟苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



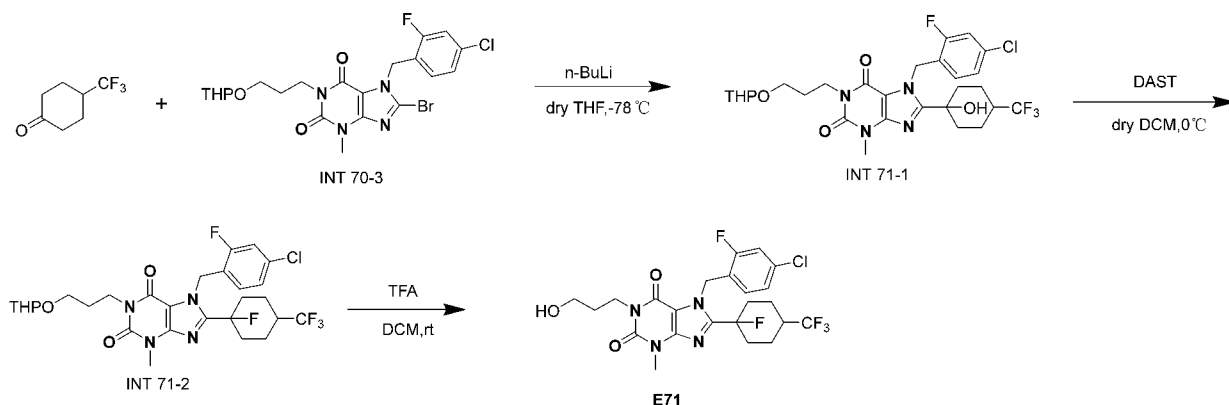
实施例 E69 的合成方法同 E68，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 4H), 1.94 – 1.83 (m, 4H). MS (ESI): *m/z* 535.1 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 E70: 7-(4-氯-2-氟苄基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-8-(1,4,4-三氟环己基)-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



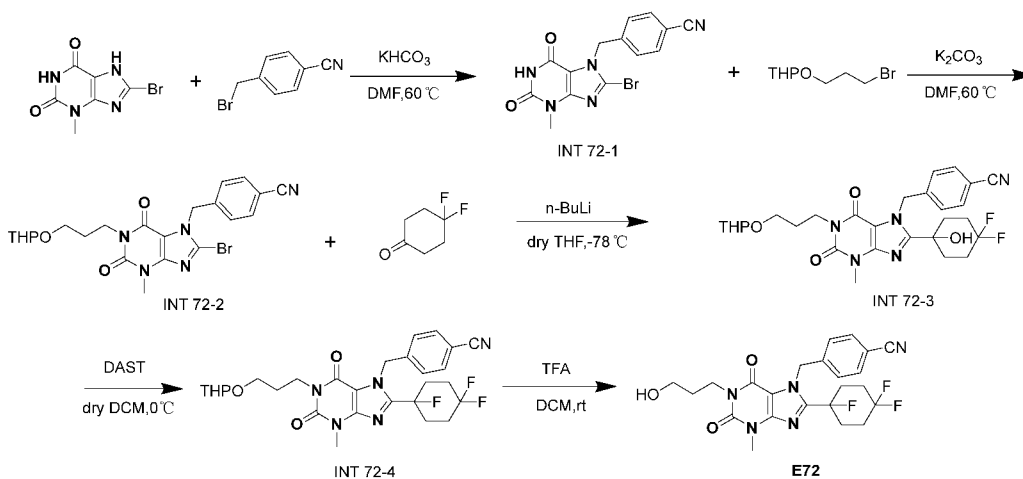
实施例 E70 的合成方法同 E60，除了以 4-氯-2-氟苄溴代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.17 – 7.12 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.71 – 6.65 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.19 – 2.05 (m, 6H), 1.90 – 1.82 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 503.1 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 E71: 7-(4-氯-2-氟苄基)-8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮



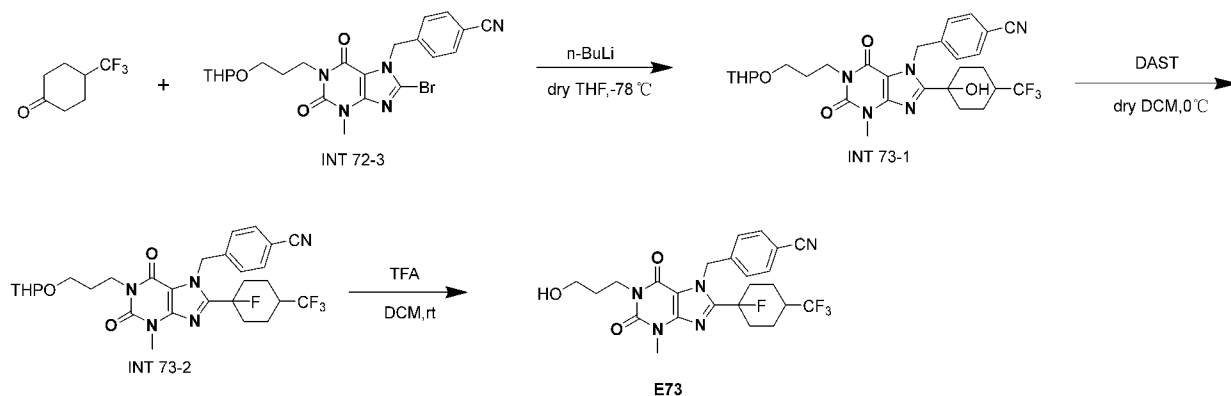
实施例 E71 的合成方法同 E70，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.13 (dd,  $J = 2.1, 9.8$  Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  535.1 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E72: 4-((1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-8-(1,4,4-三氟环己基)-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)甲基)苄腈



实施例 E72 的合成方法同 E60，除了以 4-氰基溴化苄代替 4-(三氟甲基)苄基溴为原料。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.15 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.50 – 2.32 (m, 2H), 2.20 – 2.03 (m, 6H), 1.91 – 1.81 (m, 2H). MS (ESI):  $m/z$  476.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

实施例 E73: 4-((8-(1-氟-4-(三氟甲基)环己基)-1-(3-羟丙基)-3-甲基-2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢-7H-嘌呤-7-基)甲基)苄腈



实施例 E73 的合成方法同 E72，除了以 4-(三氟甲基)环己酮代替 4,4-二氟环己酮为原料。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.13 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.04 – 1.80 (m, 8H). MS (ESI):  $m/z$  508.2 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

## 二、药理实施例

### 1. 离子通道活性评价

#### 1.1 TRPC3/4/5 抑制活性测试

将表达 hTRPC3、hTRPC4 或 hTRPC5 的 HEK-293 细胞接种至多聚赖氨酸 (PDL) 包被的黑壁底透 96 孔板，每孔  $2 \times 10^4$  个细胞，培养 8 小时后，弃去原培养基，随即加入 60  $\mu\text{L}$  终浓度为 4  $\mu\text{M}$  Fluo-4/AM 染料， $37\text{ }^\circ\text{C}$  孵育 60 分钟，随后用钙流检测缓冲液润洗 5 次，将细胞板放入  $30\text{ }^\circ\text{C}$  预热的 FLIPR<sup>®</sup>TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)，在 488 nm 波长下激发，在 515-535 nm 范围内以 1 s 的采样频率连续记录荧光信号。记录 60 秒后，加入溶剂对照、待测化合物和阳性抑制剂 HC608 (WO2014143799 中化合物 C31，终浓度为 100 nM)，继续采集信号 300 s，随后加入激动剂 Englerin A (EA) (MedChemExpress, Shanghai, China，终浓度为 0.3 nM)，继续采集 600 秒荧光信号。轨迹图荧光信号以  $F/F_0$  表示，其中  $F$  为不同时间点的荧光信号， $F_0$  为基础荧光信号，即最初 10 个时间点荧光信号的平均值。量效图先以  $F/F_0=1$  为基线，计算加入 EA 后荧光强度变化的曲线下面积，结合曲线下面积和化合物浓度的  $\log$  值，采用  $\log[\text{Inhibitor}]$  vs. response—Variable slope 计算  $\text{IC}_{50}$  值。

#### 1.2 TRPC5 激动活性测试

将表达 hTRPC5 的 HEK-293 细胞接种至 PDL 包被的黑壁底透 96 孔板，每孔  $2 \times 10^4$  个细胞，培养 8 小时后，弃去原培养基，随即加入 60  $\mu\text{L}$  终浓度为 4  $\mu\text{M}$  Fluo-4/AM 染料， $37\text{ }^\circ\text{C}$  孵育 60 分钟，随后用钙流检测缓冲液润洗 5 次，将细胞板放入  $30\text{ }^\circ\text{C}$  预热的 FLIPR<sup>®</sup>TETRA (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)，在 488 nm 波长下激发，在 515-535 nm 范围内以 1 s 的采样频率连续记录荧光信号。记录 360 秒后，加入溶剂对照、待测化合物，继续采集 600 秒荧光信号。轨迹图荧光信号以  $F/F_0$  表示，其中  $F$  为不同时间点的荧光信号， $F_0$  为基础荧光信号，即最初 10 个时间点荧光信号的平均值。量效图先以  $F/F_0=1$  为基线，计算加入待测化合物后荧光强度变化的曲线下面积，结合曲线下面积和化合物浓度的  $\log$  值，采用  $\log[\text{agonist}]$  vs. response—Variable slope 计算  $\text{EC}_{50}$  值。

### 1.3 hERG 通道抑制作用测试

#### (1) 细胞准备

将表达 hERG 蛋白的 CHO 细胞培养于 175 cm<sup>2</sup> 培养瓶中，待细胞密度生长到 60~80%，移走培养液，用 7 mL PBS 洗一遍，然后加入 3 mL Detachin 消化。待消化完全后加入 7 mL 培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入 5 mL 培养液重悬，以确保细胞密度为 2~5×10<sup>6</sup>/mL。

#### (2) 溶液配制

Agents	Extracellular fluid (mM)	Intracellular fluid (mM)
CaCl <sub>2</sub>	2	5.374
MgCl <sub>2</sub>	1	1.75
KCl	4	120
NaCl	145	-
Glucose	10	-
HEPES	10	10
EGTA	-	5
Na-ATP	-	4
pH	7.40 (adjusted with NaOH). Osmolarity~305 mOsm	7.25 (adjusted with KOH). Osmolarity~290 mOsm

#### (3) 电生理记录过程

单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由 Qpatch 仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在 -80 毫伏，在给予一个 5 秒的 +20 毫伏去极化刺激前，先给予一个 50 毫秒的 -50 毫伏前置电压，然后复极化到 -50 毫伏维持 5 秒，再回到 -80 毫伏。每 15 秒施加此电压刺激，记录 2 分钟后给予细胞外液记录 2 分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予 2 分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物 10 μM Cisapride。每个浓度至少测试 3 个细胞 (n ≥ 3)。

#### (4) 化合物的准备

将化合物母液用细胞外液进行稀释，取 5 μL，20 mM 的化合物母液加入 2495 μL 细胞外液，500 倍稀释成 40 μM，然后在含 0.2% DMSO 的细胞外液中依次进行 3 倍连续稀释得到需要测试的最终浓度。化合物最高测试浓度为 40 μM，依次分别为 40，13.33，4.44，1.48，0.49 和 0.16 μM 共 6 个浓度。阳性化合物 Cisapride 最高测试浓度为 3 μM，依次分别为 3，1，0.333，0.111，0.037 和 0.012 μM 共 6 个浓度。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。

(5) 数据分析：实验数据由 XLFit 软件进行分析。

### 1.4 肝微粒体稳定性测试

首先配制 0.1 M 的 pH 7.4 Tris 缓冲液，然后，用此缓冲液配制浓度为 100 mM 的 MgCl<sub>2</sub> 溶液和浓度为 10 mM 的辅酶因子 NADPH 溶液。待测化合物首先由 DMSO 配制成母液，随后在用时将其用水和 0.1 % BSA 稀释至工作浓度。测定时，将肝微粒体的 TRIS

缓冲液（终浓度为 0.33 mg/mL 微粒体蛋白）、MgCl<sub>2</sub> 溶液（终浓度为 5 mM）、待测化合物溶液（终浓度为 1 μM）和 NADPH 溶液（终浓度为 1 mM）在 37°C 下孵育，分别在 0、7、17、30 和 60 分钟加入甲醇终止反应。采用 LC/MS/MS 方法测定待测化合物的剩余浓度。

半衰期的计算： $T_{1/2}=0.693/k_e$ ;

内在清除率计算： $Cl_{int} = \frac{1000 \times slope}{P}$ ;

体内清除率计算： $Cl = \frac{Cl_{int} \times Houston \times LW}{1000}$ ;

肝清除率计算： $Cl_{hep} = \frac{HBF \times fu \times Cl}{HBF + (fu \times Cl)}$ ;

代谢利用率计算： $\%MF = 100 - \frac{Cl_{hep} \times 100}{HBF}$ 。

$k_e$ : 半对数作图时线性回归线的斜率 (slope 绝对值)，以底物的剩余百分数取半对数，对反应时间作半对数图。P: 微粒体蛋白浓度(mg/mL); Houston: Houston 因子 (45 mg 微粒体蛋白/g 肝); LW: 肝重 (g); HBF: 肝血流量(mL/min); fu: 未结合比例 (通常 fu=1)。

## 1.5 测试结果

(1) 如表 1 所示，本发明化合物对 TRPC5 通道具有中等至较强的抑制作用，部分化合物的活性超过了参比化合物 HC-070。因此，本发明化合物在治疗与 TRPC5 通道过度激活或 TRPC5 蛋白过表达有关的疾病中具有潜在的应用价值。

表 1: 化合物对 TRPC5 通道的抑制活性

实施例	FLIPR IC <sub>50</sub> (nM)	实施例	FLIPR IC <sub>50</sub> (nM)	实施例	FLIPR IC <sub>50</sub> (nM)
E1	69.36	E2	112.2	E3	50-100
E4	22.3	E8	19.31	E9	21
E10	28.45	E11	8.79	E12	13.45
E13	82.13	E15	76	E18	43.81
E20	83.75	E21	5.10	E22	198
E23	322	E24	18.55	E25	63.37
E27	64.73	E28	455.9	E29	30.21
E30	280.5	E32	10.15	E34	49.15
E36	12.57	E38	3.59	E39	4.63
E40	3.70	E41	55.54	E42	3.84
E43	6.12	E44	4.09	E45	6.69
E46	1.18	E47	1.67	E48	100
E51	3.19	E52	1.30	E53	41.45
E56	4.64	E57	52.88	E60	6.87
E61	6.97	E62	4.05	E63	0.86
E64	5.97	E65	2.85	E67	18.9
E68	0.58	E69	0.37	E70	1.2
E71	0.27	E72	24.8	E73	1.88
HC-070	9.3				

(2) 如表 2 所示, 本发明部分化合物对 TRPC5 通道具有中等强度的激动作用。一些具有激动活性的化合物与另外一些具有抑制活性的化合物的结构十分相近, 例如化合物例 14 与例 15 和例 9 的比较、例 7 和例 17 与例 8 的比较, 但这种细微的结构差异意外地造成生物活性的显著变化。因此, 本发明化合物可用于治疗与 TRPC5 通道受到抑制、TRPC5 蛋白缺失有关的疾病, 亦或者可以激活 TRPC5 通道造成钙离子过载并诱导细胞死亡, 从而用于治疗某些类型的肿瘤。

表 2: 化合物对 TRPC5 通道的激动活性

实施例	FLIPR EC <sub>50</sub> (nM)	实施例	FLIPR EC <sub>50</sub> (nM)	实施例	FLIPR EC <sub>50</sub> (nM)
E5	140.8	E7	36.05	E14	104.5
E17	241.9	E19	74.48	E26	100-200
E31	102.5	E37	100-200	E54	170
E55	700				

(3) 如表 3 所示, 本发明化合物对 TRPC4 也具有较好的抑制作用, 这与 TRPC4 与 TRPC5 两个蛋白同源性较高的生物特征相一致。因此, 本发明化合物在治疗与 TRPC4 通道过度激活或 TRPC4 蛋白过表达有关的疾病中也具有潜在的应用价值。

另一方面, 相比于 HC-070, 本发明化合物对 TRPC3 通道的抑制活性更低, 对 TRPC5 通道的相对选择性更高, 脱靶风险更低。

另一方面, 相比于 HC-070, 本发明化合物对 hERG 通道的抑制活性更低, 对 TRPC5 通道的相对选择性更高。

在药物化学领域, hERG 通道阻断被认为是心脏毒性风险指标, 应尽量避免。与现有技术相比, 本发明化合物的区别结构特征在于黄嘌呤的 8-位被“环烷基”取代, 而非芳基、芳氧基、烷基、烷氧基、环烷氧基等基团。意料不到的是, 这种结构上的差异明显地减弱了化合物对 hERG 通道的抑制作用, 预示着本发明化合物具有更低的心脏毒性风险。

表 3: 化合物对 TRPC3、TRPC4、hERG 通道的抑制活性及选择性

实施例	抑制活性 IC <sub>50</sub> (μM)				相对选择性	
	TRPC3	TRPC4	TRPC5	hERG	TRPC3/ TRPC5	hERG/ TRPC5
E32	> 10	0.0184	0.0102	7.52	> 980	737
E21	2.83	0.0083	0.0051	> 40	555	> 7843
E38	8.40	0.0032	0.0036	6.54	2333	1816
E43	2.00	0.0036	0.0061	13.01	327	2133
E44	> 10	0.0067	0.0041	> 40	> 2439	> 9756
E45	> 10	0.0040	0.0067	> 40	> 1492	> 5970
E52	2.53	0.0057	0.0013	> 40	1946	> 30769
E60			0.0069	13.35		1935
E61			0.0070	> 40		> 5714
E62			0.0041	> 40		> 9756
E64			0.0060	> 40		> 6667
E68			0.00058	> 40		> 68965
E70			0.0012	> 40		> 33333
HC-070	2.47	0.0162	0.0093	1.90 <sup>a</sup>	266	204

注: <sup>a</sup>, 文献值 (PLoS ONE. 2018, 13, e0191225.)。

4) 如表 4 所示, 参比化合物 HC-070 在人肝微粒体中代谢稳定性中等, 而在小鼠肝微粒体中代谢较快, 半衰期较短。相比于 HC-070, 本发明化合物具有更长的半衰期和更高的代谢利用率, 表明在代谢性质上更稳定, 类药性质更好。

表 4: 化合物在肝微粒体中的代谢稳定性

实施例	物种	半衰期 $T_{1/2}$ (min)	MF %	稳定性评价
HC-070	人	117	52.2	中等
	小鼠	11.7	19.8	较差
E38	人	109	50.5	中等
	小鼠	34.4	42.1	中等
E44	人	216	66.8	中等
	小鼠	63.8	57.5	中等
E45	人	218	67.0	中等
	小鼠	68.4	59.1	中等
E61	人	366	77.4	较好
E62	人	999	90.3	较好
E63	人	311	74.4	较好
E64	人	282	72.5	较好
	小鼠	61.1	56.4	中等
E68	人	132	55.2	中等
	小鼠	46	49.3	中等
E72	人	214	66.7	中等

注: MF%, 表示代谢生物利用率; 代谢稳定性判定标准: MF% > 70%, 代谢稳定性较好; 30% < MF% < 70%, 代谢稳定性中等; MF% < 30%, 代谢稳定性较差。

## 2. 化合物抑制肝星状细胞活化作用的评价

### 2.1 实验方法

将原代培养的小鼠肝星状细胞 (HSC) 铺板于 96 孔黑壁底透板 24 h 后, 预先孵育 1  $\mu$ M 浓度的化合物 E21 和溶剂对照 0.1% DMSO 1 小时, 然后加入 TGF- $\beta$ , 终浓度为 10 ng/mL, 继续在 CO<sub>2</sub> 培养箱培养 24h。然后吸弃培养基, 用 37 °C PBS 溶液清洗 3 次, 加入 4% 多聚甲醛溶液 30 分钟, 固定; 然后加入 0.15% Triton X-100 溶液, 透化 10 min; 然后加入 5% BSA 溶液, 室温条件下封闭 1 h; 再加入用 5% BSA 溶液配置抗  $\alpha$ -SMA 溶液 (1:300), 4°C 孵育过夜; 第二天加入用 5% BSA 溶液配置 Alexa-488 抗兔荧光二抗 (1:1000) 室温条件下避光孵育 1 h。孵育二抗结束后, 用 PBS 溶液清洗细胞 3 次, 加入 Hoechst 溶液, 室温条件下避光孵育 20 min。结束后, 用 PBS 溶液清洗细胞 3 次, 进行荧光拍摄。拍摄绿色荧光使用 FITC 滤光片, 拍摄蓝色荧光使用 DAPI 滤光片。使用 ImageJ 软件统计每个视野总细胞数, 人工计数  $\alpha$ -SMA 阳性细胞个数, 数据的处理和分析使用 GraphPad (Version 6.01) 软件。

### 2.2 实验结果

从图 1 可以看出, 在 TGF- $\beta$  刺激下、 $\alpha$ -SMA 阳性的肝星状细胞比例从 0.3 $\pm$ 0.04% 增加至 11.76 $\pm$ 1.47% (P<0.01), 表明肝星状细胞活化程度增加; 而 TRPC4/5 抑制剂 E21 能显著

地降低  $\alpha$ -SMA 阳性细胞比例至  $5.20 \pm 0.74\%$  ( $P < 0.01$ ), 能够显著抑制肝星状细胞的活化, 表明本发明化合物有用于治疗肝脏疾病的潜力。

### 3. 初步药代动力学评价

#### 3.1 实验方法

6-8 周龄雄性 ICR 小鼠 (南京安诺康生物科技有限公司) 饲养于 SPF 级动物房, 光照与黑暗时间比为 1:1, 室温控制在  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度控制在 55%, 小鼠能够自由进食和饮水。待测化合物按照如下溶剂进行配制: 2:2:96 (v/v/v) 的 DMSO/吐温 80/0.5% (m/v) CMC-Na 水溶液, 配药浓度为 1 mg/mL。然后, 待测化合物以 10 mL/kg 的给药体积对小鼠灌胃给药, 剂量为 10 mg/kg, 每个化合物给予 3 只小鼠。在给药后的 1h 和 4h, 从小鼠眼眶静脉丛中采血约 50  $\mu\text{L}$ , 置于含 EDTA-K2 抗凝剂的离心管中。血液样品经 3,000 rpm 离心 15 min 后取上清液, 得血浆样品, 然后采用液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 测定血浆中的药物浓度。

#### 3.2 测试结果

如表 5 所示, 相比于 HC-070, 本发明化合物在小鼠口服后的 1 和 4 小时血浆药物浓度更高, 初步表明本发明化合物具有更好的口服吸收性质和血浆暴露量, 药代动力学性质更优。

表 5: 化合物对小鼠口服 10 mg/kg 后 1 和 4 小时的血浆药物浓度 (Mean  $\pm$  SD, N=3)

化合物	药物浓度 (ng/mL)	
	1h	4h
HC-070	802 $\pm$ 164	398 $\pm$ 57
E46	1172 $\pm$ 410	576 $\pm$ 117
E60	1308 $\pm$ 45	1176 $\pm$ 163
E62	1734 $\pm$ 215	785 $\pm$ 77
E64	1963 $\pm$ 190	1380 $\pm$ 312
E63	2799 $\pm$ 860	2055 $\pm$ 755
E68	2697 $\pm$ 54	1890 $\pm$ 213
E70	1264 $\pm$ 167	1199 $\pm$ 110

### 4. 大鼠药代动力学及组织分布评价

#### 4.1 药物配制

静脉注射 (IV) 给药: 待测药物溶于 5:5:90 (v/v/v) 的 DMSO/ Solutol/生理盐水, 浓度为 0.2 mg/mL, 给药体积为 5 mL/kg。口服 (PO) 给药: 待测药物溶于 2:2:96 (v/v/v) 的 DMSO/吐温 80/0.5% CMC-Na 溶液, 浓度为 1 mg/mL, 给药体积为 10 mL/kg。

#### 4.2 实验方法

体重为 180-280 g 的雄性 SD 大鼠, 每组 3 只, 实验前禁食 12 h, 自由饮水, 给药后 4 h 统一进食。IV 组, 经大鼠尾静脉给药, 剂量为 1 mg/kg, 给药后 0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 采血。PO 组, 灌胃给药, 剂量为 10 mg/kg, 给药后 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 采血。以上时间点经颈静脉取血 0.2 mL, 置于含 EDTA-K2 的抗凝管中, 全血采集后暂存于冰水浴中, 30 min 内经 11000 rpm 离心 5 min, 分离血浆, 然后于  $-70^\circ\text{C}$  冰箱中冷冻待测。组织分布组, 灌胃给药, 剂量为 10 mg/kg, 给

药 2 h 后将大鼠麻醉，经腹主动脉放血处死，立即解剖采集脑、心、肝、脾、肺、肾、结肠、肌肉。收集部分全血，冰浴操作，全血在 30 min 内经 11000 rpm 离心 5 min，分离血浆（200  $\mu$ L 左右）。组织和血浆收集完后于  $-60^{\circ}\text{C}$  以下保存待测。每份组织准确称量后加入匀浆试剂乙腈-水（1:1, v/v）进行匀浆，组织：匀浆试剂=1:4（g:mL），匀浆后超声 10 min，离心后取上清液检测。利用 LC-MS/MS 法定量检测样品中的药物浓度。采用 WinNonlin 软件计算相关药动学参数  $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$  等。

### 4.3 测试结果

如表 6 中所示，化合物 E68 经大鼠口服 10 mg/kg 后，最高血药浓度为 1600 ng/mL，半衰期为 4.88 h，生物利用率为 62.2%，表现出良好的口服药代动力学性质。图 2 示出化合物 E68 经大鼠口服 10 mg/kg 后 2h 在组织中的分布情况，可见 E68 在各组织中均有较高的浓度，明显高于血浆。因此，本发明化合物在用于治疗精神疾病、神经退行性疾病、肝脏、肾脏等的疾病时，能高效地分布到靶组织中。

表 6: 化合物 E68 对大鼠口服和静脉注射后的血浆药代动力学参数 (Mean  $\pm$  SD, N = 3)

Dose	$C_{\max}$	$T_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$	CL	$V_{ss}$	$t_{1/2}$	F
	(ng/mL)	(h)	(h*ng/mL)	(mL/min/kg)	(L/kg)	(h)	%
10 mg/kg (PO)	1600 $\pm$ 261	0.50 $\pm$ 0	7216 $\pm$ 1850	—	—	4.88 $\pm$ 0.80	62.2 $\pm$ 15.9
1 mg/kg (IV)	772 $\pm$ 92	—	1171 $\pm$ 406	15.36 $\pm$ 4.98	2.94 $\pm$ 0.79	3.77 $\pm$ 2.14	—
HC-070 10 mg/kg PO in mice <sup>a</sup>	444	1.0	—	—	—	3.3	13

注释： $C_{\max}$ ，最大血药浓度； $T_{\max}$ ，药物浓度达峰时间； $AUC_{0-\infty}$ ，时间从零点至无穷时的药时曲线下面积；CL，药物的血浆清除率； $V_{ss}$ ，药物在稳态时的分布容积； $t_{1/2}$ ，清除半衰期；F，口服生物利用率；—，未计算；<sup>a</sup>，参数为文献报道值 (PLoS ONE. 2018, 13, e0191225.)。

## 5. 抗焦虑和抑郁药效实验

### 5.1 药物配制

待测药物以 2:2:96 (v/v/v) 的 DMSO:吐温 80:蒸馏水进行溶解，然后对小鼠灌胃给药，给药体积为 10 mL/kg。给药剂量：阳性对照 Fluoxetine, 10 mg/kg; HC-070, 0.1、0.3 或 1 mg/kg; 化合物 E68, 0.03、0.1、0.3 或 1 mg/kg。空白对照组仅给予 10 mL/kg 的上述溶剂。

### 5.2 实验方法

#### (1) 大理石埋藏试验

小鼠大理石埋藏试验是一种行为测定法，用于抗焦虑药物的筛选。它利用了老鼠在洞穴或逃生隧道等环境中的自然挖掘行为，对基因操纵、疾病或药物治疗引起的行为微小变化很敏感。该测试已被证明能有效检测药物干预和转基因小鼠模型中的抗焦虑作用，并能准确、灵敏地测量啮齿动物的重复和强迫行为。

在 33 cm $\times$ 24 cm $\times$ 28 cm 的纸箱中铺 5 cm 厚的木屑垫料，在垫料上整齐摆放 4 $\times$ 5 共 20 颗黑色弹珠（间隔 4 cm），黑色弹珠的直径为 14 mm，把小鼠面对角落放进纸箱 30 min，30 min 后小心拿出小鼠，统计小鼠埋藏弹珠数量，埋藏 2/3 以上算整颗埋藏。首先进行空

白实验，实验开始前将小鼠拿到实验环境适应 1 h 后开始进行实验，实验结束后将小鼠送回笼内，计小鼠埋藏弹珠数。第二天同样将小鼠拿到实验环境适应 1 h 后开始给药，给药后再 1 h 进行大理石埋藏实验。实验结束后将小鼠小心拿出送回笼内，防止小鼠剧烈逃窜影响实验结果，计数后将黑色弹珠取出喷酒精擦拭，垫料重新翻匀，去除上一只小鼠的气味，防止影响下一只小鼠实验。整齐摆放弹珠进行下一只小鼠的实验。

## (2) 悬尾试验

小鼠悬尾试验 (TST) 是一种广泛使用的实验方法，用于评估抗抑郁药和其他精神药物的有效性。测试的原理是将小鼠的尾巴悬吊并观察它的行为。老鼠最初会挣扎着逃跑，但当它意识到逃跑是不可能的时，最终会停止挣扎，进入一种表示绝望的静止状态。这种不动的行为被用来衡量抑郁样状态，并通过记录不动的持续时间来评估病情的严重程度。抗抑郁药和兴奋剂可以显著缩短这种不动的持续时间，这就是为什么 TST 被用于这些药物的初步筛选。该测试对大多数抗抑郁药敏感，且药效与临床疗效显著相关，这使其成为抗抑郁药物的初始测试标准。

同一只小鼠在大理石埋藏试验结束后立即进行悬尾试验。使用黑色磨砂亚克力板搭建悬尾实验箱，高 55 cm、长 15 cm、宽 11.5 cm，箱体周围三面及顶部为磨砂黑板，周围一面用于视频记录。在距小鼠尾尖 2 cm 处用黄色胶带把小鼠尾巴缠绕起来，倒悬固定在顶部亚克力板的中间位置，小鼠尾尖距亚克力板约 3cm，身体悬空不能触碰到周围的板壁。每只小鼠的测试时间持续 6 min，对该时间内小鼠的不动时间进行统计。实验结束后将小鼠送回笼内，对箱体内部及桌面进行酒精擦拭，去除上一只小鼠的气味，防止影响下一只小鼠实验。悬尾试验中不动的判断标准：停止挣扎，身体无屈曲或扭动，后肢无摆动，前肢头部轻微摆动也计入不动时间。

## 5.3 实验结果

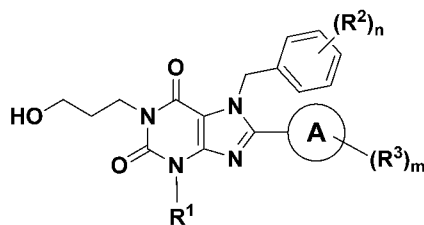
如图 3 和 4 所示，在大理石埋藏试验中，空白对照组小鼠埋藏弹珠的数量在给药前后没有显著变化；而给予 Fluoxetine (10 mg/kg)、HC-070 (1 mg/kg) 和 E68 (0.1–1 mg/kg) 后，均能显著减少小鼠埋藏弹珠的个数，表明药物具有显著的抗焦虑作用。在悬尾试验中，空白对照组小鼠的不动时间在给药前后没有显著变化；而给予化合物 E68、HC-070 或 Fluoxetine 后，均能显著降低小鼠的不动时间，表明药物具有显著的抗抑郁效果。

在另外一项降低给药剂量后开展的试验中 (图 5 和图 6)，小鼠口服 0.03 mg/kg 的化合物 E68 即可显著减少埋藏弹珠的数量，而在给与 0.1 mg/kg 的 E68 时效果更加明显，并且优于同等剂量的 HC-070。此外，口服 0.03 mg/kg 的化合物 E68 也能显著降低小鼠在悬尾箱中的不动时间，其效果可比于 0.1 mg/kg 的 HC-070。可见，相比于 HC-070、本发明化合物 E68 具有更加强效的抗焦虑、抗抑郁作用。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权利要求书

1、一种通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐；



(I-a)

其中，R<sup>1</sup>为C1-C6烷基或C1-C6卤代烷基；

n为1到4的整数，各R<sup>2</sup>各自独立地为H、氘、卤素、C1-C6烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、氰基；

A环为饱和或部分不饱和的C3-C10环烷基；

m为1到6的整数，各R<sup>3</sup>各自独立地选自H、氘、C1-C6的烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6的烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C3-C8的环烷基、C6-C10芳基、5-8元杂芳基、4-8元杂环基、卤素、氰基、羟基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>，或者R<sup>3</sup>与A环上相连的碳共同形成4-8元杂环或C6-C10芳基；所述环烷基、芳基、杂芳基、杂环基未被取代或者任选地被1-4个选自下组的基团所取代：C1-C6的烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6的烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、卤素、氰基；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>各自独立地为H、C1-C6的烷基、C3-C8的环烷基。

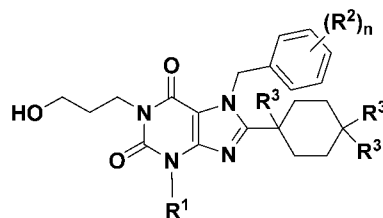
2.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，A环为饱和或部分不饱和的C3-C8的单环或桥环烷基。

3.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，R<sup>1</sup>为C1-C4烷基。

4.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，n为1、2或3，各R<sup>2</sup>各自独立地为H、氘、卤素、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4卤代烷氧基、氰基。

5.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，m为1、2、3或4，各R<sup>3</sup>各自独立地选自H、氘、C1-C4的烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4的烷氧基、C1-C4卤代烷氧基、C3-C6的环烷基、苯基、5-6元杂芳基、5-6元杂环基、F、Cl、Br、氰基、羟基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>，或者R<sup>3</sup>与A环上相连的碳共同形成5-6元杂环或苯基；所述环烷基、苯基、杂芳基、杂环基未被取代或者任选地被1-4个选自下组的基团所取代：C1-C6的烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6的烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、卤素、氰基。

6.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，具有如通式(I-b)所示的结构；



(I-b)

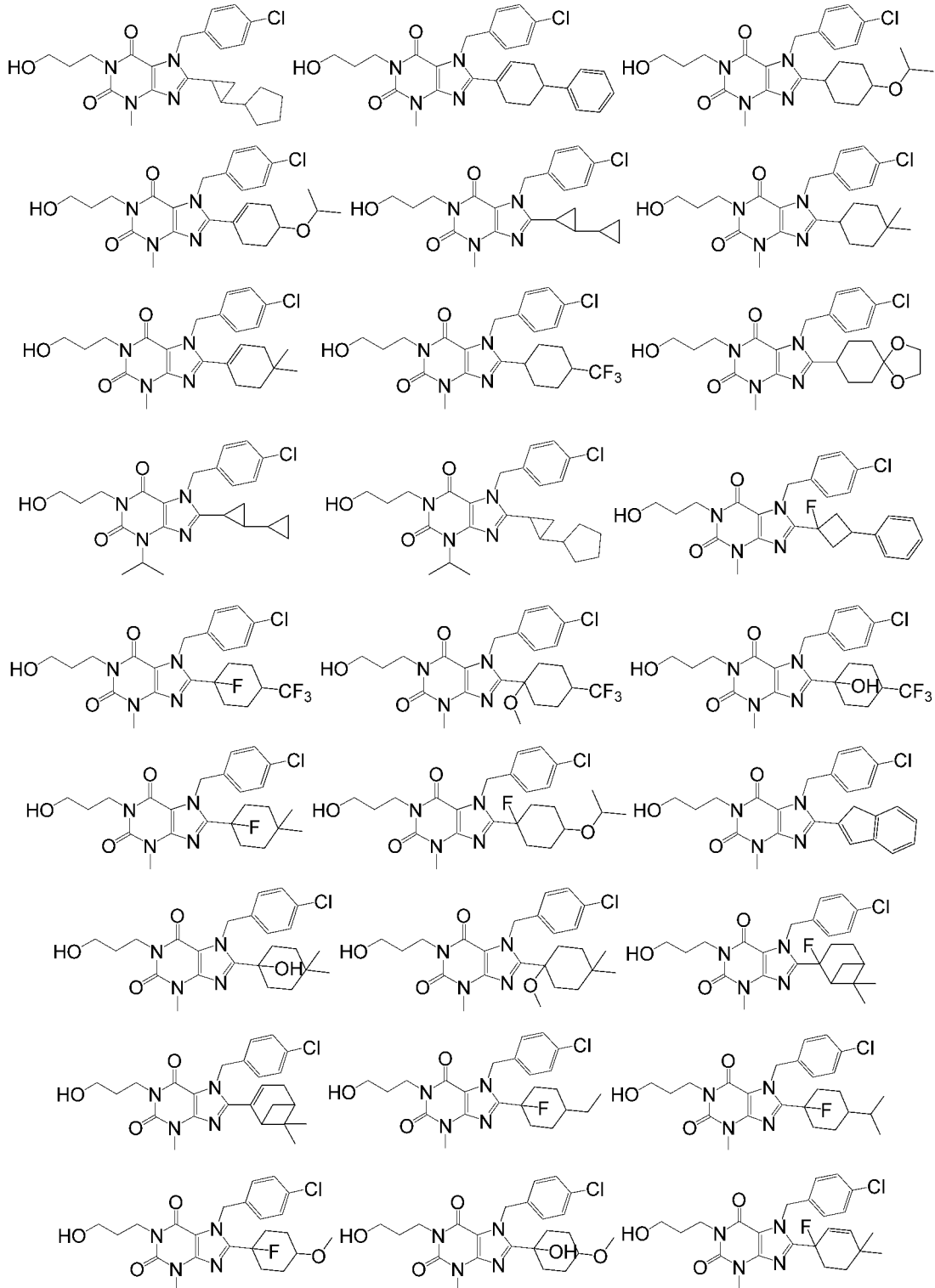
其中，R<sup>1</sup>为C1-C6烷基；

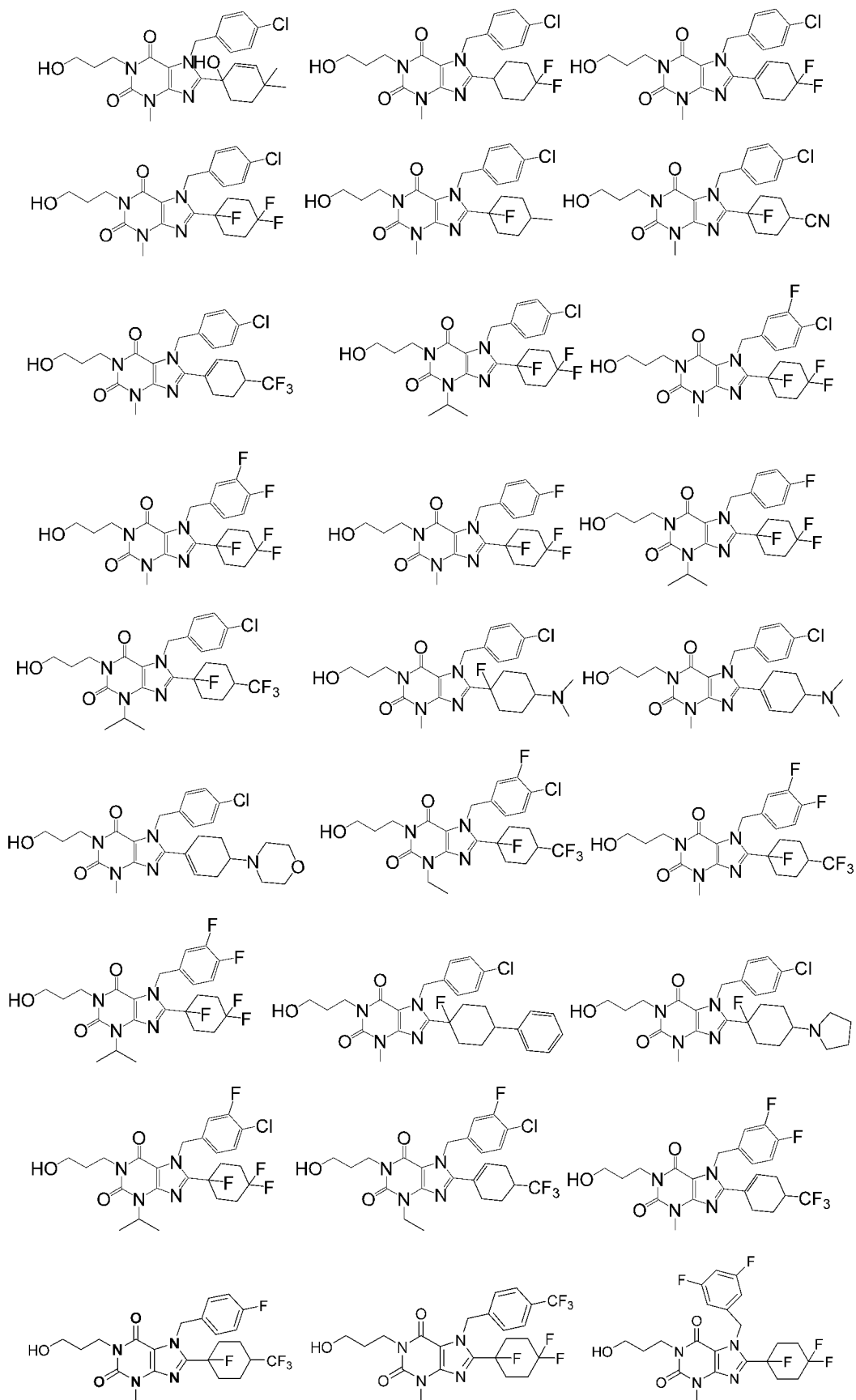
n为1到4的整数，各R<sup>2</sup>各自独立地为H、卤素原子、C1-C6卤代烷基或CN；

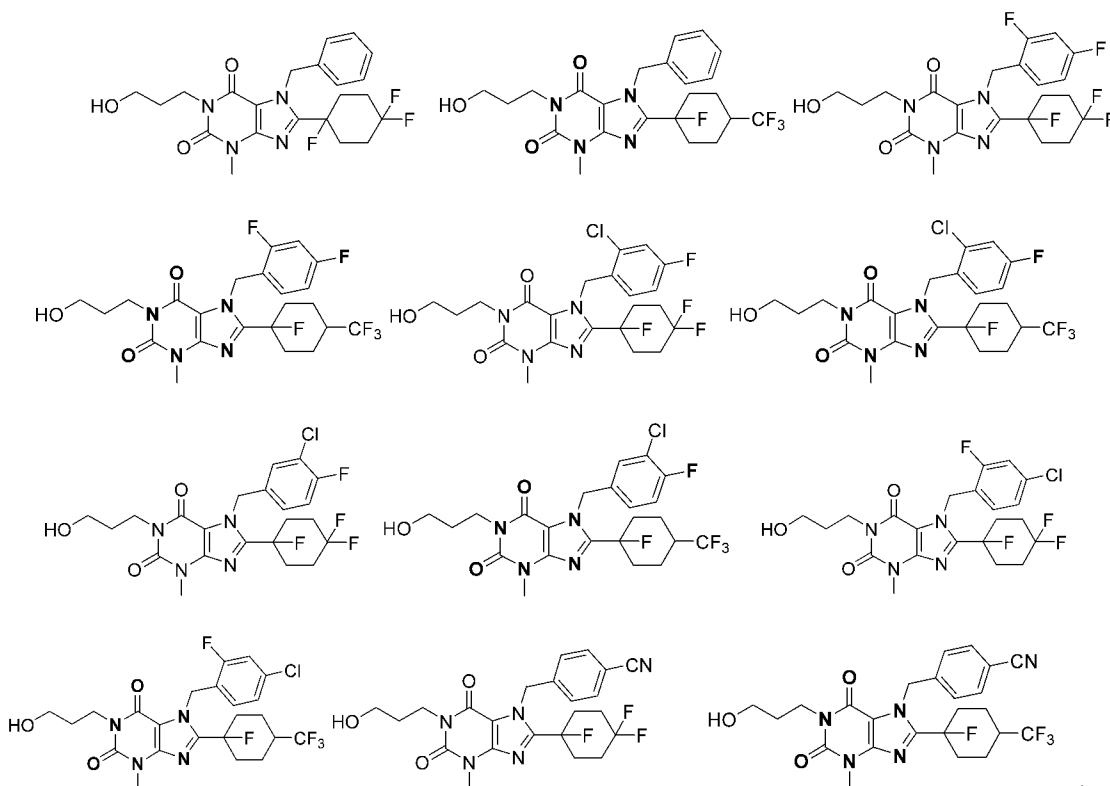
各R<sup>3</sup>各自独立地选自H、氘、C1-C6的烷基、C1-C6卤代烷基、C1-C6的烷氧基、C1-C6卤代烷氧基、C6-C10芳基、C3-C8的环烷基、5-8元杂芳基、4-8元杂环基、卤素原子、氰基、羟基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>；或者两R<sup>3</sup>与A环上相连的碳共同形成4-8元杂环；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>各自独立地为各自独立地为H、C1-C6的烷基。

7. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自：







8. 一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物、其立体异构体及其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

9. 如权利要求 1 至 7 所述的化合物或权利要求 8 所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备 TRPC4 和 TRPC5 通道的抑制剂或激动剂，或用于制备预防、延缓或治疗与 TRPC4 或/和 TRPC5 的功能、表达异常相关的疾病的药物。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述疾病包括**精神疾病**（如边缘型人格障碍、抑郁症、心境恶劣、产后抑郁、双相障碍、创伤后应激障碍、惊恐病、广场恐怖症、社交恐惧症、广泛性焦虑症、社交焦虑症、分离焦虑、精神分裂症、狂躁症、强迫症、冷漠、神经衰弱、妄想症等）、**神经退行性疾病**（如阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化、记忆障碍、遗忘症、失语症、慢性疲劳综合征、克雅氏病、解离性遗忘症、神游遗忘症、学习障碍、睡眠障碍以及由创伤或衰老引起的其他脑部病症）、**肾脏疾病**（如由毒性物质引起的肾损伤、病毒或细菌感染引起的肾损伤、高血压肾病、糖尿病肾病、肾小球肾炎、红斑狼疮肾炎、IgA 肾病、肾病综合征、膜性肾病、微小病变肾病、多囊肾、局灶节段性肾小球硬化症等）、**疼痛**（如伤害性疼痛、机械性疼痛、炎性疼痛、癌痛及神经性疼痛）、**癫痫**、**肝脏疾病**（如胆汁淤积性肝病、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、化学性肝损伤、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌）、**心血管疾病**（如高血压、动脉粥样硬化、冠心病、心绞痛、心肌梗塞、心率失常、中风、肺动脉高压）、**癌症**（如肾细胞癌、乳腺癌、结直肠癌）、**皮肤疾病**（如银屑病、鱼鳞病、掌跖角化症、Olmsted 症、蟾皮症或绝经期角皮症等）、**肠道疾病**（如溃疡性结肠炎、短肠综合征、肠易激综合征、肠痉挛、腹泻、腹痛等）；在另一优选例中，所述疾病为边缘型人格障碍、抑郁症、焦虑症、创伤后应激障碍。

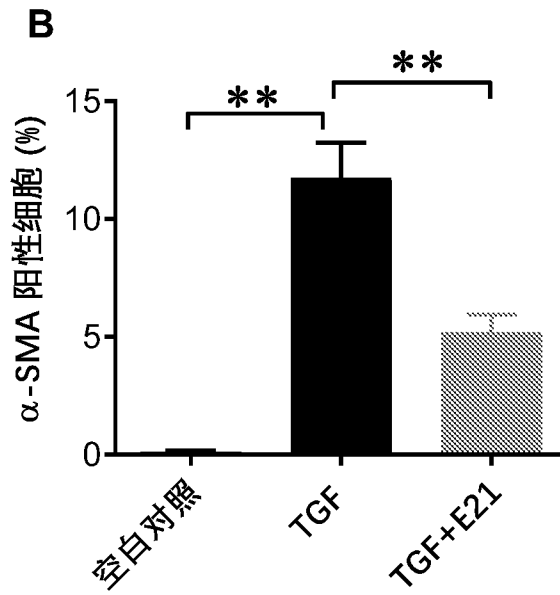
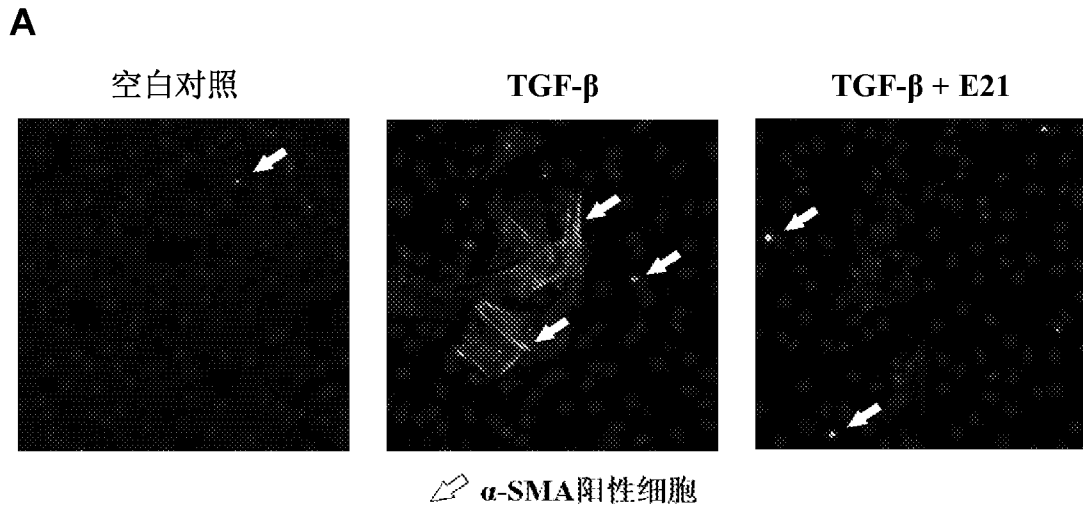


图 1

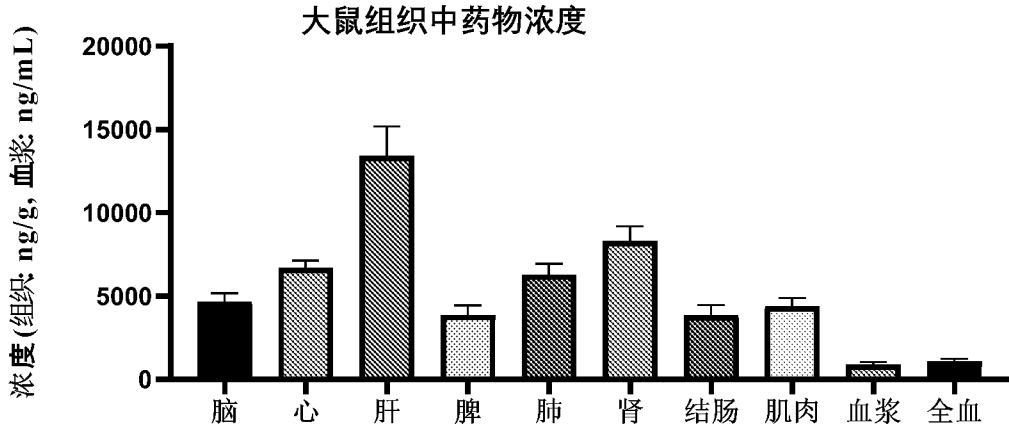


图 2

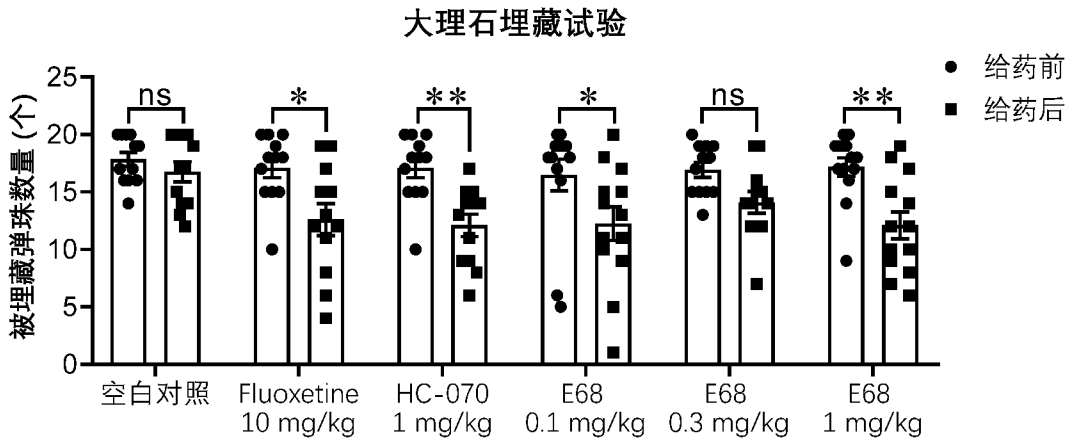


图 3

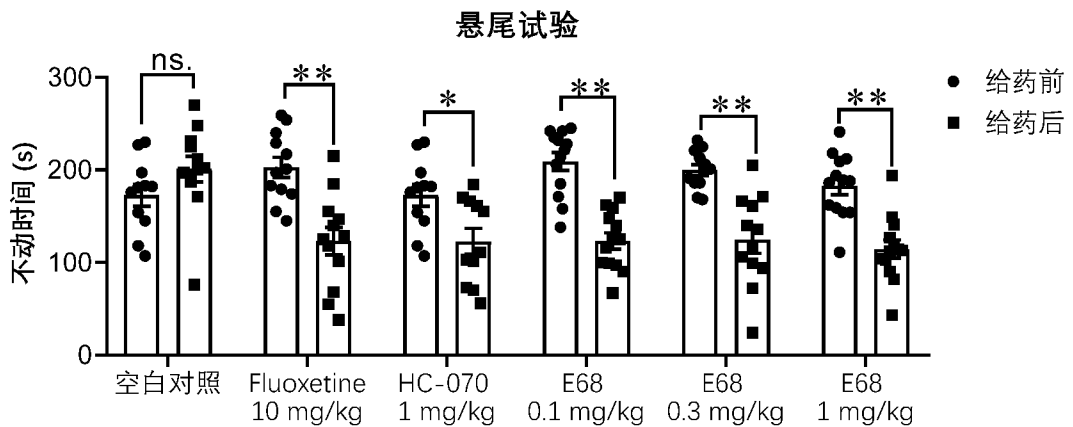


图 4

大理石埋藏试验

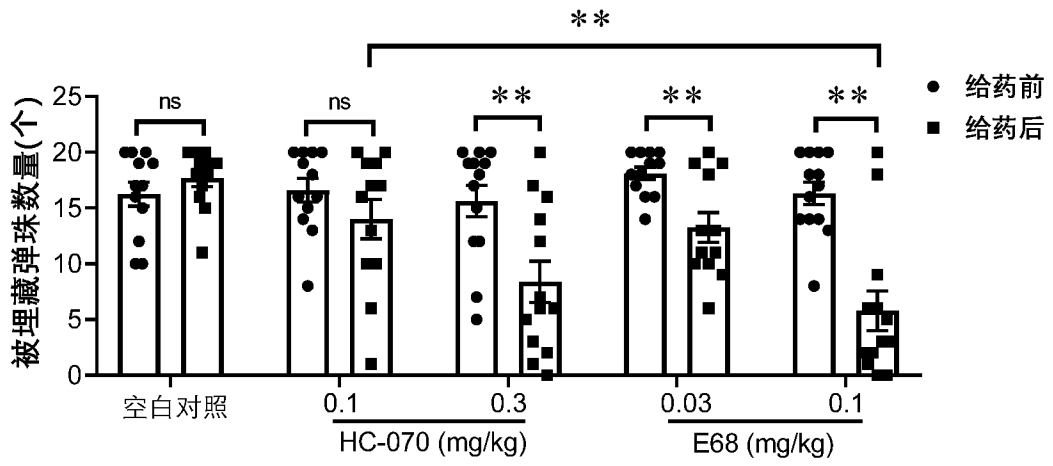


图 5

悬尾试验

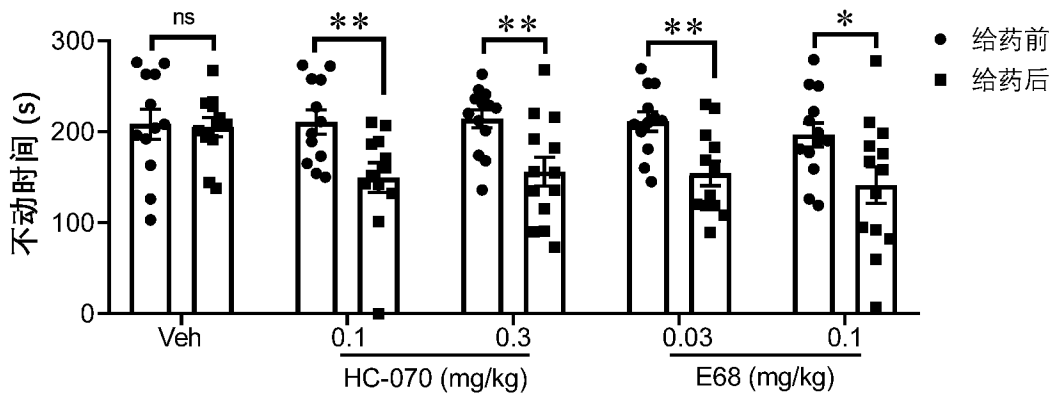


图 6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/072849

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 473/04(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D,A61K,A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, ENTXTC, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CNKI: 中国科学院上海药物研究所, 中国药科大学, 王凯, 曹征宇, 沈建华, 刘梦茹, 宋兆祥, 胡一信, 许惕非, 赵芳, 梁化端, TRPC?, TRP?, TRP+, 黄嘌呤, xanthine, structural formula search.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105143229 A (HYDRA BIOSCIENCES INC.) 09 December 2015 (2015-12-09) claims 23-35, and description, page 220	1-10
A	CN 113166150 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 23 July 2021 (2021-07-23) claims 1-11, and description, page 9	1-10
A	CN 113166151 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 23 July 2021 (2021-07-23) claims 1-11, and description, page 10	1-10
A	CN 110997675 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH et al.) 10 April 2020 (2020-04-10) claims 1-16	1-10
A	CN 115636831 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 24 January 2023 (2023-01-24) claims 1-10, and description, page 24	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>15 March 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>25 March 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2024/072849**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021067946 A1 (GOLDFINCH BIO, INC.) 08 April 2021 (2021-04-08) description, pages 23-30	1-10
A	WO 2014152287 A2 (HYDRA BIOSCIENCES, INC.) 25 September 2014 (2014-09-25) claims 1-25, and description, page 29	1-10

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/072849**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 105143229 A	09 December 2015	HUE 033528 T2	28 December 2017
		HUE 033528 T4	02 May 2018
		IL 240216 A0	24 September 2015
		IL 240216 B	29 November 2018
		US 2019322667 A1	24 October 2019
		US 11208409 B2	28 December 2021
		US 2016237089 A1	18 August 2016
		MX 2015011617 A	25 April 2016
		MX 370372 B	11 December 2019
		SG 11201506479 TA	29 September 2015
		ES 2636835 T3	09 October 2017
		ES 2636835 T7	20 November 2018
		HRP 20170840 T1	08 September 2017
		HRP 20170840 T4	16 November 2018
		EP 2970303 A2	20 January 2016
		EP 2970303 B1	10 May 2017
		EP 2970303 B9	20 September 2017
		EP 2970303 B3	01 August 2018
		BR 112015021164 A2	18 July 2017
		BR 112015021164 A8	03 December 2019
		WO 2014143799 A2	18 September 2014
		WO 2014143799 A3	06 November 2014
		WO 2014143799 A9	24 December 2014
		WO 2014143799 A4	12 February 2015
		CL 2015002738 A1	10 June 2016
		UY 35488 A	31 October 2014
		EA 201591615 A1	31 May 2016
		EA 028815 B1	31 January 2018
		US 2023040259 A1	09 February 2023
		MY 189912 A	21 March 2022
		US 2018244674 A1	30 August 2018
		US 10399982 B2	03 September 2019
		CY 1119042 T1	10 January 2018
		ZA 201505414 B	30 March 2016
		US 2017305910 A1	26 October 2017
		US 9969736 B2	15 May 2018
		US 2014275071 A1	18 September 2014
		US 9359359 B2	07 June 2016
		NZ 711718 A	29 May 2020
		HK 1217329 A1	06 January 2017
		PL 2970303 T3	31 August 2017
		PL 2970303 T6	31 December 2018
		PT 2970303 T	23 June 2017
		DK 2970303 T3	26 June 2017
		DK 2970303 T5	02 January 2018
		DK 2970303 T6	08 October 2018
		PH 12015502141 A1	25 January 2016
		CA 2899646 A1	18 September 2014
		CA 2899646 C	31 August 2021
		SI 2970303 T1	31 August 2017

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/072849**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				RS 56066 B1	31 October 2017
				RS 56066 B2	28 September 2018
				LT 2970303 T	25 July 2017
				UA 117470 C2	10 August 2018
				AU 2014228206 A1	24 September 2015
				AU 2014228206 B2	10 May 2018
				AU 2014228206 C1	25 October 2018
				KR 20150133233 A	27 November 2015
				KR 102227629 B1	16 March 2021
				JP 2016513717 A	16 May 2016
				JP 6360149 B2	18 July 2018
				PE 20151779 A1	20 November 2015
				TW 201533044 A	01 September 2015
				TWI 609867 B	01 January 2018
CN	113166150	A	23 July 2021	EP 3894409 A1	20 October 2021
				EP 3894409 B1	23 August 2023
				US 2022056032 A1	24 February 2022
				WO 2020120449 A1	18 June 2020
				JP 2022512374 A	03 February 2022
				JP 7408662 B2	05 January 2024
CN	113166151	A	23 July 2021	US 2020190093 A1	18 June 2020
				US 11198696 B2	14 December 2021
				EA 202191588 A1	18 October 2021
				KR 20210102955 A	20 August 2021
				TW 202039495 A	01 November 2020
				BR 112021008316 A2	03 August 2021
				MX 2021007019 A	10 September 2021
				JP 2022512373 A	03 February 2022
				CA 3119229 A1	18 June 2020
				IL 283768 A	29 July 2021
				IL 283768 B1	01 January 2024
				EP 3894410 A1	20 October 2021
				EP 3894410 B1	11 October 2023
				WO 2020120450 A1	18 June 2020
				AU 2019396499 A1	27 May 2021
				CL 2021001509 A1	17 December 2021
				DK 3894410 T3	27 November 2023
				US 2022177479 A1	09 June 2022
CN	110997675	A	10 April 2020	DK 3652176 T3	17 January 2022
				PL 3652176 T3	04 April 2022
				IL 271799 A	27 February 2020
				IL 271799 B	01 August 2022
				LT 3652176 T	25 February 2022
				EP 3652176 A1	20 May 2020
				EP 3652176 B1	15 December 2021
				JP 2020526591 A	31 August 2020
				JP 7114702 B2	08 August 2022
				ES 2903268 T3	31 March 2022
				SI 3652176 T1	29 April 2022
				CL 2020000056 A1	12 June 2020

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/072849**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HUE 057600 T2	28 May 2022
		AU 2018299824 A1	19 December 2019
		AU 2018299824 B2	16 June 2022
		TW 201908318 A	01 March 2019
		TWI 801398 B	11 May 2023
		HRP 20220029 T1	15 April 2022
		UA 124793 C2	17 November 2021
		BR 112019025611 A2	16 June 2020
		PH 12020500079 A1	05 October 2020
		CA 3066922 A1	17 January 2019
		AR 112448 A1	30 October 2019
		EA 202090270 A1	24 April 2020
		EA 039526 B1	07 February 2022
		SG 11201912168 TA	30 January 2020
		PT 3652176 T	13 January 2022
		US 2019016722 A1	17 January 2019
		US 10329292 B2	25 June 2019
		CY 1125014 T1	24 March 2023
		SA 519410851 B1	26 February 2023
		CO 2019015102 A2	15 May 2020
		MX 2020000402 A	17 August 2020
		RS 62826 B1	28 February 2022
		WO 2019011802 A1	17 January 2019
		KR 20200030048 A	19 March 2020
-----			
CN	115636831 A	24 January 2023	None
-----			
WO	2021067946 A1	08 April 2021	
		AU 2020357178 A1	12 May 2022
		IL 291903 A	01 June 2022
		KR 20220079907 A	14 June 2022
		MX 2022004049 A	11 July 2022
		JP 2022551580 A	12 December 2022
		EP 4037680 A1	10 August 2022
		EP 4037680 A4	04 October 2023
		CA 3156814 A1	08 April 2021
-----			
WO	2014152287 A2	25 September 2014	
		WO 2014152287 A3	04 December 2014
		WO 2014152287 A4	19 February 2015
		WO 2014152287 A9	23 April 2015
		US 2016145257 A1	26 May 2016
		EP 2970316 A2	20 January 2016
		EP 2970316 B1	08 November 2017
		JP 2016513687 A	16 May 2016
		AR 095561 A1	28 October 2015
		TW 201444844 A	01 December 2014
		UY 35424 A	31 October 2014
		US 2014275528 A1	18 September 2014
-----			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 473/04(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; A61K31/519(2006.01)i; A61P25/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C07D,A61K,A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, WPABS, ENTXTC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 中国科学院上海药物研究所, 中国药科大学, 王凯, 曹征宇, 沈建华, 刘梦茹, 宋兆祥, 胡一信, 许惕非, 赵芳, 梁化端, TRPC?, TRP?, TRP+, 黄嘌呤, xanthine, 结构式检索。</p>																																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 105143229 A (海德拉生物科学有限公司) 2015年12月9日 (2015 - 12 - 09) 权利要求23-35, 说明书第220页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113166150 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第9页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113166151 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第10页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110997675 A (勃林格殷格翰国际公司等) 2020年4月10日 (2020 - 04 - 10) 权利要求1-16</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 115636831 A (中国药科大学) 2023年1月24日 (2023 - 01 - 24) 权利要求1-10, 说明书第24页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021067946 A1 (GOLDFINCH BIO,INC.) 2021年4月8日 (2021 - 04 - 08) 说明书第23-30页</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014152287 A2 (HYDRA BIOSCIENCES, INC.) 2014年9月25日 (2014 - 09 - 25) 权利要求1-25, 说明书第29页</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p> <table border="1"> <tr> <td>国际检索实际完成的日期</td> <td>国际检索报告邮寄日期</td> </tr> <tr> <td>2024年3月15日</td> <td>2024年3月25日</td> </tr> <tr> <td>ISA/CN的名称和邮寄地址</td> <td>授权官员</td> </tr> <tr> <td>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</td> <td>史博颖</td> </tr> <tr> <td></td> <td>电话号码 (+86) 010-53962169</td> </tr> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 105143229 A (海德拉生物科学有限公司) 2015年12月9日 (2015 - 12 - 09) 权利要求23-35, 说明书第220页	1-10	A	CN 113166150 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第9页	1-10	A	CN 113166151 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第10页	1-10	A	CN 110997675 A (勃林格殷格翰国际公司等) 2020年4月10日 (2020 - 04 - 10) 权利要求1-16	1-10	A	CN 115636831 A (中国药科大学) 2023年1月24日 (2023 - 01 - 24) 权利要求1-10, 说明书第24页	1-10	A	WO 2021067946 A1 (GOLDFINCH BIO,INC.) 2021年4月8日 (2021 - 04 - 08) 说明书第23-30页	1-10	A	WO 2014152287 A2 (HYDRA BIOSCIENCES, INC.) 2014年9月25日 (2014 - 09 - 25) 权利要求1-25, 说明书第29页	1-10	国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	2024年3月15日	2024年3月25日	ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	史博颖		电话号码 (+86) 010-53962169
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																																		
A	CN 105143229 A (海德拉生物科学有限公司) 2015年12月9日 (2015 - 12 - 09) 权利要求23-35, 说明书第220页	1-10																																		
A	CN 113166150 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第9页	1-10																																		
A	CN 113166151 A (勃林格殷格翰国际有限公司等) 2021年7月23日 (2021 - 07 - 23) 权利要求1-11, 说明书第10页	1-10																																		
A	CN 110997675 A (勃林格殷格翰国际公司等) 2020年4月10日 (2020 - 04 - 10) 权利要求1-16	1-10																																		
A	CN 115636831 A (中国药科大学) 2023年1月24日 (2023 - 01 - 24) 权利要求1-10, 说明书第24页	1-10																																		
A	WO 2021067946 A1 (GOLDFINCH BIO,INC.) 2021年4月8日 (2021 - 04 - 08) 说明书第23-30页	1-10																																		
A	WO 2014152287 A2 (HYDRA BIOSCIENCES, INC.) 2014年9月25日 (2014 - 09 - 25) 权利要求1-25, 说明书第29页	1-10																																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																																			
2024年3月15日	2024年3月25日																																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																																			
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	史博颖																																			
	电话号码 (+86) 010-53962169																																			

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/072849

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 105143229 A	2015年12月9日	HUE 033528 T2	2017年12月28日
		HUE 033528 T4	2018年5月2日
		IL 240216 A0	2015年9月24日
		IL 240216 B	2018年11月29日
		US 2019322667 A1	2019年10月24日
		US 11208409 B2	2021年12月28日
		US 2016237089 A1	2016年8月18日
		MX 2015011617 A	2016年4月25日
		MX 370372 B	2019年12月11日
		SG 11201506479 TA	2015年9月29日
		ES 2636835 T3	2017年10月9日
		ES 2636835 T7	2018年11月20日
		HRP 20170840 T1	2017年9月8日
		HRP 20170840 T4	2018年11月16日
		EP 2970303 A2	2016年1月20日
		EP 2970303 B1	2017年5月10日
		EP 2970303 B9	2017年9月20日
		EP 2970303 B3	2018年8月1日
		BR 112015021164 A2	2017年7月18日
		BR 112015021164 A8	2019年12月3日
		WO 2014143799 A2	2014年9月18日
		WO 2014143799 A3	2014年11月6日
		WO 2014143799 A9	2014年12月24日
		WO 2014143799 A4	2015年2月12日
		CL 2015002738 A1	2016年6月10日
		UY 35488 A	2014年10月31日
		EA 201591615 A1	2016年5月31日
		EA 028815 B1	2018年1月31日
		US 2023040259 A1	2023年2月9日
		MY 189912 A	2022年3月21日
		US 2018244674 A1	2018年8月30日
		US 10399982 B2	2019年9月3日
		CY 1119042 T1	2018年1月10日
		ZA 201505414 B	2016年3月30日
		US 2017305910 A1	2017年10月26日
		US 9969736 B2	2018年5月15日
		US 2014275071 A1	2014年9月18日
		US 9359359 B2	2016年6月7日
		NZ 711718 A	2020年5月29日
		HK 1217329 A1	2017年1月6日
		PL 2970303 T3	2017年8月31日
		PL 2970303 T6	2018年12月31日
		PT 2970303 T	2017年6月23日
		DK 2970303 T3	2017年6月26日
		DK 2970303 T5	2018年1月2日
		DK 2970303 T6	2018年10月8日
		PH 12015502141 A1	2016年1月25日
		CA 2899646 A1	2014年9月18日
		CA 2899646 C	2021年8月31日
		SI 2970303 T1	2017年8月31日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/072849

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				RS	56066	B1	2017年10月31日
				RS	56066	B2	2018年9月28日
				LT	2970303	T	2017年7月25日
				UA	117470	C2	2018年8月10日
				AU	2014228206	A1	2015年9月24日
				AU	2014228206	B2	2018年5月10日
				AU	2014228206	C1	2018年10月25日
				KR	20150133233	A	2015年11月27日
				KR	102227629	B1	2021年3月16日
				JP	2016513717	A	2016年5月16日
				JP	6360149	B2	2018年7月18日
				PE	20151779	A1	2015年11月20日
				TW	201533044	A	2015年9月1日
				TWI	609867	B	2018年1月1日
CN	113166150	A	2021年7月23日	EP	3894409	A1	2021年10月20日
				EP	3894409	B1	2023年8月23日
				US	2022056032	A1	2022年2月24日
				WO	2020120449	A1	2020年6月18日
				JP	2022512374	A	2022年2月3日
				JP	7408662	B2	2024年1月5日
CN	113166151	A	2021年7月23日	US	2020190093	A1	2020年6月18日
				US	11198696	B2	2021年12月14日
				EA	202191588	A1	2021年10月18日
				KR	20210102955	A	2021年8月20日
				TW	202039495	A	2020年11月1日
				BR	112021008316	A2	2021年8月3日
				MX	2021007019	A	2021年9月10日
				JP	2022512373	A	2022年2月3日
				CA	3119229	A1	2020年6月18日
				IL	283768	A	2021年7月29日
				IL	283768	B1	2024年1月1日
				EP	3894410	A1	2021年10月20日
				EP	3894410	B1	2023年10月11日
				WO	2020120450	A1	2020年6月18日
				AU	2019396499	A1	2021年5月27日
				CL	2021001509	A1	2021年12月17日
				DK	3894410	T3	2023年11月27日
				US	2022177479	A1	2022年6月9日
CN	110997675	A	2020年4月10日	DK	3652176	T3	2022年1月17日
				PL	3652176	T3	2022年4月4日
				IL	271799	A	2020年2月27日
				IL	271799	B	2022年8月1日
				LT	3652176	T	2022年2月25日
				EP	3652176	A1	2020年5月20日
				EP	3652176	B1	2021年12月15日
				JP	2020526591	A	2020年8月31日
				JP	7114702	B2	2022年8月8日
				ES	2903268	T3	2022年3月31日
				SI	3652176	T1	2022年4月29日
				CL	2020000056	A1	2020年6月12日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/072849

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		HUE 057600 T2	2022年5月28日
		AU 2018299824 A1	2019年12月19日
		AU 2018299824 B2	2022年6月16日
		TW 201908318 A	2019年3月1日
		TWI 801398 B	2023年5月11日
		HRP 20220029 T1	2022年4月15日
		UA 124793 C2	2021年11月17日
		BR 112019025611 A2	2020年6月16日
		PH 12020500079 A1	2020年10月5日
		CA 3066922 A1	2019年1月17日
		AR 112448 A1	2019年10月30日
		EA 202090270 A1	2020年4月24日
		EA 039526 B1	2022年2月7日
		SG 11201912168 TA	2020年1月30日
		PT 3652176 T	2022年1月13日
		US 2019016722 A1	2019年1月17日
		US 10329292 B2	2019年6月25日
		CY 1125014 T1	2023年3月24日
		SA 519410851 B1	2023年2月26日
		CO 2019015102 A2	2020年5月15日
		MX 2020000402 A	2020年8月17日
		RS 62826 B1	2022年2月28日
		WO 2019011802 A1	2019年1月17日
		KR 20200030048 A	2020年3月19日
-----			
CN	115636831 A	2023年1月24日	无
-----			
WO	2021067946 A1	2021年4月8日	AU 2020357178 A1 2022年5月12日
			IL 291903 A 2022年6月1日
			KR 20220079907 A 2022年6月14日
			MX 2022004049 A 2022年7月11日
			JP 2022551580 A 2022年12月12日
			EP 4037680 A1 2022年8月10日
			EP 4037680 A4 2023年10月4日
			CA 3156814 A1 2021年4月8日
-----			
WO	2014152287 A2	2014年9月25日	WO 2014152287 A3 2014年12月4日
			WO 2014152287 A4 2015年2月19日
			WO 2014152287 A9 2015年4月23日
			US 2016145257 A1 2016年5月26日
			EP 2970316 A2 2016年1月20日
			EP 2970316 B1 2017年11月8日
			JP 2016513687 A 2016年5月16日
			AR 095561 A1 2015年10月28日
			TW 201444844 A 2014年12月1日
			UY 35424 A 2014年10月31日
			US 2014275528 A1 2014年9月18日
-----			