[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780014345.0

[51] Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 101426482A

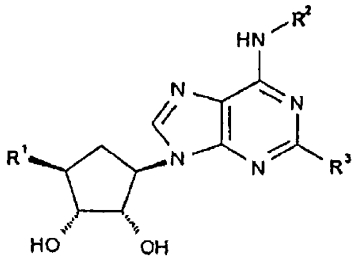
[22] 申请日 2007.4.19
[21] 申请号 200780014345.0
[30] 优先权
[32] 2006. 4.21 [33] GB [31] 0607954.5
[86] 国际申请 PCT/EP2007/003438 2007.4.19
[87] 国际公布 WO2007/121923 英 2007.11.1
[85] 进入国家阶段日期 2008.10.21
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 R·A·费尔赫斯特 R·J·泰勒
[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 张 朔
权利要求书 7 页 说明书 123 页

[54] 发明名称

作为 A2A 受体激动剂的嘌呤衍生物

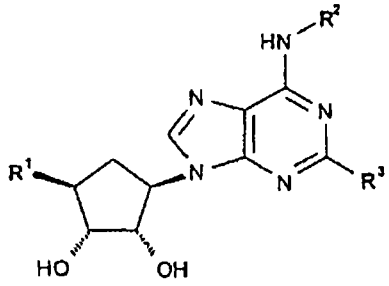
[57] 摘要

式(I)化合物或其立体异构体或可药用盐以及它们的制备和作为 A2A 受体激动剂的用途。



(I)

1. 游离或盐形式的式I化合物在制备药物中的用途，所述的药物用于治疗由腺苷 A_{2A} 受体活化所介导的病症，所述由腺苷 A_{2A} 受体活化所介导的病症选自囊性纤维化、肺动脉高压、肺纤维化、炎性肠病综合征、创伤愈合、糖尿病性肾病，减轻移植组织中的炎症，致病生物体导致的炎性疾病，心血管病症，评价冠状动脉狭窄的严重性，与放射性显像剂组合用于对冠状动脉活动显像，与血管成形术的辅助疗法，与蛋白酶抑制剂组合用于治疗器官缺血和再灌注损伤，支气管上皮细胞中的创伤愈合，与整联蛋白拮抗剂组合用于治疗血小板聚集，支气管扩张，作为促进睡眠的物质，作为治疗脱髓鞘疾病的物质和作为神经保护剂，



I

其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_1-C_8-烷氧基、C_6-C_{10}-芳基、R^4 或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基；

R^3 为氢、卤素、C_2-C_8-链烯基、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、氨基、

二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基;

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基、C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-C_7-C_{14} 芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2、-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2 或 C_1-C_4 烷氧羰基取代;

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基;

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

2. 权利要求 1 的化合物的用途，其中

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_6-C_{10}-芳基或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代;

R^2 为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基，其中所述的 C_6-C_{10}-芳基任选在一个或两个位置上被羟基取代；

R^3 为卤素、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基；

或者 R^3 为含有 1 或 2 个环氮原子的 N-键合的 5-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-C_7-C_{14} 芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2 或 C_1-C_4 烷氧羰基取代；

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

3. 权利要求 2 的化合物的用途，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，该基团任选被氧代基、苯基、甲基、乙基或被羟基取代的甲基所取代；

R^2 为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或苯基取代的 C_1-C_8-烷基，其中所述的苯基任选在一个或两个位置上被羟基取代；

R^3 为卤素、C_2-C_6-炔基或 C_1-C_4-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_6-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_6-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{10}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-苄基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基或 C_1-C_4-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_4-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被苯氧基取代的苯基；

或者 R^3 为含有 1 个环氮原子的 N-键合的 5-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、二(C_1-C_4-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-苄氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_6-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-苯基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-苯基-R^4、-NH-C(=O)-NH-苯基-SO_2NH_2 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2 或 C_1-C_4 烷氧羰基取代；

或者 R^3 为 C_1-C_4-烷基氨基羰基或 C_3-C_6-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-苄基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基或-NH-C(=O)-NH-苄基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

4. 权利要求 1 的化合物的用途，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_1-C_8-烷氧基、C_6-C_{10}-芳基、R^4 或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基；

R^3 为氢、卤素、C_2-C_8-链烯基、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基，所述的 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基；

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或
-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基；

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、
-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或

-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基;

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基; 且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基,其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

5. 权利要求 4 的化合物的用途,其中

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基,该基团任选被氧代基、C_6-C_{10}-芳基或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代;

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基;

R^3 为卤素、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基;

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基,所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代;

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基,所述 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代;

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基;

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基: 羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基;

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基,该基团任选被如下基团取代: 氨基或-NH-C(=O)-NH-R^6;

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基,其任选被如下基团取代: 氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基;

R^5 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基; 且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基,其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

6. 权利要求 5 的化合物的用途，其中

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_6-C_8-芳基或任选被羟基取代的 C_1-C_4-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_8-芳基取代的 C_1-C_4-烷基；且

R^3 为卤素、C_2-C_6-炔基或 C_1-C_4-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_6-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_6-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{10}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基，所述的 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基或 C_1-C_4-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_4-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_8-芳氧基取代的 C_6-C_8-芳基；

或者 R^3 为任选被氨基取代的吡咯烷基；

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，其任选被氨基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为 C_1-C_4-烷基氨基羰基，其任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-芳烷基；

R^5 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

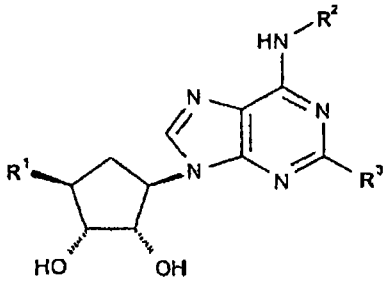
R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物的用途，所述的化合物基本上如本文任一项实施例中所述。

作为 A2A 受体激动剂的嘌呤衍生物

本发明涉及有机化合物，其制备方法和作为药物的用途。

在一个方面，本发明提供了游离或盐形式的式 I 化合物在制备药物中的用途，所述的药物用于治疗由腺苷 A_{2A} 受体活化所介导的病症，所述由腺苷 A_{2A} 受体活化所介导的病症选自囊性纤维化、肺动脉高压、肺纤维化、炎性肠病综合征、创伤愈合、糖尿病性肾病，减轻移植组织中的炎症，致病生物体导致的炎性疾病，心血管病症，评价冠状动脉狭窄的严重性，与放射性显像剂组合用于对冠状动脉活动显像，与血管成形术的辅助疗法，与蛋白酶抑制剂组合用于治疗器官缺血和再灌注损伤，支气管上皮细胞中的创伤愈合，和与整联蛋白拮抗剂组合用于治疗血小板聚集，



I

其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_1-C_8-烷氧基、C_6-C_{10}-芳基、R^4 或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基；

R^3 为氢、卤素、C_2-C_8-链烯基、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基；

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基、C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-C_7-C_{14} 芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2、-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2 或 C_1-C_4 烷氧羰基取代；

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

本说明书中使用的术语具有如下含义：

“任选取代”指所涉及的基团可以在一个或多个位置被下文所列基团中的任一个或任意组合所取代。

本文所用的“含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基”指通过环氮原子与式 I 化合物的环戊基部分连接。N-键合的 3-至 10-元杂环基可以为所连接的例如含有 1、2、3 或 4 个环氮原子的饱和或不饱和的单环或双环杂环基。优选 N-键合的 3-至 10-元杂环基为含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，尤其是 N-键合的吡唑基、N-键合的四唑基、N-键合的三唑基或 N-键合的吡啶基。

本文所用的“卤素”或“卤代基”可以为氟、氯、溴或碘。优选卤素为氯。

本文所用的“C_1-C_8-烷基”表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷基。优选 C_1-C_8-烷基为 C_1-C_5-烷基。

本文所用的“C_2-C_8-链烯基”表示具有 2-8 个碳原子和一条或多条碳-碳双键的直链或支链烃链。优选 C_2-C_8-链烯基为 C_2-C_4-链烯基。

本文所用的“C_2-C_8-炔基”表示含有 2-8 个碳原子和一条或多条碳-碳三键和任选的一条或多条碳-碳双键的直链或支链烃链。优选 C_2-C_8-炔基为“C_2-C_6-炔基”。

本文所用的“C_1-C_8-烷氧基”表示具有 1-8 个碳原子的直链或支链烷氧基。优选 C_1-C_8-烷氧基为 C_1-C_4-烷氧基。

本文所用的“C_3-C_8-环烷基”表示具有 3-8 个环碳原子的环烷基，例如：单环基团，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，它们中的任一个可以被一个或多个、通常是 1 或 2 个 C_1-C_4-烷基取代；或双环基团，如双环庚基或双环辛基。优选 C_3-C_8-环烷基为 C_3-C_6-环烷基。

本文所用的“C_1-C_8-烷基氨基”和“二(C_1-C_8-烷基)氨基”表示分别被一个或两个可以相同或不同的如上文所定义的 C_1-C_8-烷基取代的氨基。优选 C_1-C_8-烷基氨基和二(C_1-C_8-烷基)氨基分别是 C_1-C_4-烷基氨基和二(C_1-C_4-烷基)氨基。

本文所用的“C_1-C_8-烷基羰基”和"C_1-C_8-烷氧羰基”表示通过碳原子与羰基连接的分别如上文所定义的 C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧基。优选 C_1-C_8-烷基羰基和 C_1-C_8-烷氧羰基分别为 C_1-C_4-烷基羰基和 C_1-C_4-烷氧羰

基。

本文所用的“C_3-C_8-环烷基羰基”表示通过碳原子与羰基连接的如上文所定义的 C_3-C_8-环烷基。优选 C_3-C_8-环烷基羰基为 C_3-C_5-环烷基羰基。

本文所用的“C_3-C_8-环烷基氨基”表示通过碳原子与氨基的氮原子连接的如上文所定义的 C_3-C_8-环烷基。优选 C_3-C_8-环烷基氨基为 C_3-C_5-环烷基氨基。

本文所用的“C_6-C_{10}-芳基”表示含有 6-10 个碳原子的一价碳环芳族基团，可以为例如：单环基团，如苯基；或双环基团，如萘基。优选 C_6-C_{10}-芳基为 C_6-C_8-芳基，尤其是苯基。

本文所用的“C_7-C_{14}-芳基”表示被如上文所定义的 C_6-C_{10}-芳基取代的如上文所定义的烷基、例如 C_1-C_4-烷基。优选 C_7-C_{14}-芳烷基为 C_7-C_{10}-芳烷基，尤其是苯基-C_1-C_4-烷基。

本文所用的“C_1-C_8-烷基氨基羰基”和“C_3-C_8-环烷基氨基羰基”表示通过碳原子与羰基连接的分别如上文所定义的 C_1-C_8-烷基氨基和 C_3-C_8-环烷基氨基。优选 C_1-C_8-烷基氨基羰基和 C_3-C_8-环烷基氨基羰基分别为 C_1-C_4-烷基氨基羰基和 C_3-C_8-环烷基氨基羰基。

本文所用的“C_5-C_{15}-碳环基团”表示具有 5-15 个环碳原子的碳环基团、例如：单环基团，为芳族或非芳族的，如环戊基、环己基、环庚基、环辛基或苯基；或双环基团，如双环辛基、双环壬基、双环癸基、茚满基或茚基，同样，它们中的任一个可以被一个或多个、通常是 1 或 2 个 C_1-C_4-烷基取代。优选 C_5-C_{15}-碳环基团为 C_5-C_{10}-碳环基团，尤其是苯基、环己基或茚满基。C_5-C_{15}-碳环基团可以是未取代的或被取代的。杂环上的优选取代基包括卤素、氰基、羟基、羧基、氨基、氨基羰基、硝基、C_1-C_{10}-烷基、C_1-C_{10}-烷氧基和 C_3-C_{10}-环烷基，尤其是羟基或氨基。

本文所用的“含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基”可以是例如饱和或不饱和的单环杂环基，例如呋喃基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、三唑基、异三唑基、四唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、三嗪基、噁嗪基或噻

唑基；或者饱和或不饱和双环杂环基，例如吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基。优选的单环杂环基包括吡唑基、咪唑基、吡咯烷基、吡啶基和哌啶基。优选的双环杂环基包括吲哚基、喹啉基和苯并咪唑基。5-至 12-元杂环基可以是未取代的或被取代的。优选的取代基包括卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、硝基、C_1-C_8-烷基(任选被羟基取代)、C_1-C_8-烷基磺酰基、氨基羰基、C_1-C_8-烷基羰基、C_1-C_8-烷氧羰基和 C_1-C_8-烷氧基，其任选被氨基羰基取代。尤其优选的取代基包括氯、氰基、羧基、氨基、C_1-C_8-烷氧羰基、C_1-C_4-烷氧基和 C_1-C_4-烷基，其任选被羟基取代。

本文所用的“含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基"可以为例如饱和或不饱和的杂环基，例如呋喃基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、咪唑基、三唑基、异三唑基、四唑基、噻二唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、三嗪基、噁嗪基或噻唑基。优选的 5-或 6-元杂环基包括吡唑基、咪唑基、吡咯烷基、吡啶基和哌啶基。5-或 6-元杂环基可以是未取代的或被取代的。优选的取代基包括卤素、氰基、氧代基、羟基、羧基、氨基、硝基、C_1-C_8-烷基(任选被羟基取代)、C_1-C_8-烷基磺酰基、氨基羰基、C_1-C_8-烷基羰基、C_1-C_8-烷氧羰基和 C_1-C_8-烷氧基，其任选被氨基羰基取代。尤其优选的取代基包括氯，氰基、羧基、氨基、C_1-C_8-烷氧羰基、C_1-C_4-烷氧基和 C_1-C_4-烷基，其任选被羟基取代。

在本说明书和随后的权利要求书全文中，除非上下文另有要求，否则措词“包含”将理解为意指包括所指的整数或步骤或者整数或步骤的集合，但不排除任何其它整数或步骤或者整数或步骤的集合。

在式 I 化合物中，下述定义独立地或以任意组合是适用的或者是本发明的优选方面。

R^1 适宜地表示含有 1、2、3 或 4 个环氮原子的 N-键合的 5-或 6-元杂环基，其任选在一个位置上被氧代基、甲基、乙基、苯基或被羟基取代的甲基取代。然而，R^1 优选为含有 2、3 或 4 个环氮原子的 N-键合的 5-元杂环，其在一个位置上被甲基、乙基、苯基或被羟基取代的甲基取代。

R^2适宜地为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或C_6-C_8-芳基取代的C_1-C_5-烷基，其中所述的C_6-C_8-芳基任选被羟基取代。C_6-C_8-芳基优选为苯基。然而，R^2优选为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或苯基取代的C_2-C_5-烷基，其中所述的苯基任选被羟基。在一个尤其优选的方面，R^2为2,2-二苯基-乙基、2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基、6-苯乙基或1-羟基甲基-2-苯基-乙基。在另一个尤其优选的方面，R^2为氢或丙基。

优选的游离或盐形式的式I化合物包括如下定义的那些，其中：

R^1表示含有1-4个环氮原子且任选含有1-4个选自氧和硫的另外的杂原子的N-键合的3-至10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_6-C_{10}-芳基或任选被羟基取代的C_1-C_8-烷基所取代；

R^2为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或C_6-C_{10}-芳基取代的C_1-C_8-烷基，其中所述的C_6-C_{10}-芳基任选在一个或两个位置上被羟基取代；

R^3为卤素、C_2-C_8-炔基或C_1-C_8-烷氧羰基；

或者R^3为任选被C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6取代；

或者R^3为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基或C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者R^3为任选被R^5取代的氨基羰基；

或者R^3为任选被如下基团取代的C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6，C_5-C_{15}-碳环基团或任选被C_6-C_{10}-芳氧基取代的C_6-C_{10}-芳基；

或者R^3为含有1或2个环氮原子的N-键合的5-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2或C_1-C_4烷氧羰基取代；

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

尤其优选的游离或盐形式的式 I 化合物包括如下定义的那些，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，该基团任选被氧代基、苯基、甲基、乙基或被羟基取代的甲基所取代；

R^2 为氢或任选在一个或两个位置上被羟基或苯基取代的 C_1-C_8-烷基，其中所述的苯基任选在一个或两个位置上被羟基取代；

R^3 为卤素、C_2-C_6-炔基或 C_1-C_4-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_6-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_6-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{10}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-苄基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基或 C_1-C_4-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_4-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6，C_5-C_{15}-碳环基团或任选被苯氧基取代的苯基；

或者 R^3 为含有 1 个环氮原子的 N-键合的 5-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、二(C_1-C_4-烷基)氨基、R^4、-R^4-C(=O)-苄氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_6-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-苯基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二

(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-苯基-R^4、-NH-C(=O)-NH-苯基-SO_2NH_2或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2或 C_1-C_4 烷氧羰基取代；

或者 R^3 为 C_1-C_4-烷基氨基羰基或 C_3-C_6-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基-R^4-苄基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基氨基、-NH-C(=O)-NH-二(C_1-C_4-烷基)氨基或-NH-C(=O)-NH-苄基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

在第二个方面，本发明提供了游离或盐形式的式 I 化合物，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_1-C_8-烷氧基、C_6-C_{10}-芳基、R^4 或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基；

R^3 为氢、卤素、C_2-C_8-链烯基、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6取代；

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基，所述的 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基；

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基；

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基或-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基；

R^4 和 R^5 各自独立地为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基；且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

优选的游离或盐形式的式 I 化合物包括如下定义的那些，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_6-C_{10}-芳基或任选被羟基取代的 C_1-C_8-烷基所取代；

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_{10}-芳基取代的 C_1-C_8-烷基；

R^3 为卤素、C_2-C_8-炔基或 C_1-C_8-烷氧羰基；

或者 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代；

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基，所述 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代；

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基；

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基；

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基

或-NH-C(=O)-NH-R^6;

或者 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基，其任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基;

R^5 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基;且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

尤其优选的游离或盐形式的式 I 化合物包括如下定义的那些，其中：

R^1 表示含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，该基团任选被氧代基、C_6-C_8-芳基或任选被羟基取代的 C_1-C_4-烷基所取代;

R^2 为氢或任选被羟基或 C_6-C_8-芳基取代的 C_1-C_4-烷基；且

R^3 为卤素、C_2-C_6-炔基或 C_1-C_4-烷氧羰基;

或者 R^3 为任选被 C_3-C_6-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_6-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{10}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代;

或者 R^3 为被 C_5-C_{15}-碳环基团取代的氨基，所述的 C_5-C_{15}-碳环基团任选被羟基或 C_1-C_4-烷氧羰基取代;

或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基;

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_4-烷基氨基：羟基、R^5、-NH-C(=O)-C_1-C_4-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_4-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_8-芳氧基取代的 C_6-C_8-芳基;

或者 R^3 为任选被氨基取代的吡咯烷基;

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子的 N-键合的 5-至 6-元杂环基，其任选被氨基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代;

或者 R^3 为 C_1-C_4-烷基氨基羰基，其任选被如下基团取代：氨基、-NH-C(=O)-NH-R^6 或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{10}-芳烷基;

R^5 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-至 12-元杂环基;且

R^6 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基，其任选被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环基取代。

式 I 化合物能够形成酸加成盐、特别是可药用酸加成盐。式 I 化合物的可药用酸加成盐包括无机酸的盐，所述的无机酸例如有氢卤酸如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸，硝酸，硫酸，磷酸；和有机酸的盐，所述的有机酸例如有脂族一元羧酸，如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸；脂族羟基酸，如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸；二元羧酸，如马来酸或琥珀酸；芳族羧酸，如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯基乙酸、对-联苯基苯甲酸或三苯基乙酸；芳族羟基酸，如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸，肉桂酸，如 3-(2-萘基)丙烯酸、对甲氧基肉桂酸或对甲基肉桂酸，和磺酸如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可以由式 I 化合物通过已知的成盐方法来制备。

含有酸性基团如羧基的式 I 化合物还能够与碱、特别是可药用碱、例如本领域众所周知的那些碱成盐；适宜的这类盐包括金属盐、特别是碱金属盐或碱土金属盐如钠、钾、镁或钙盐；或者与氨或可药用有机胺或杂环碱如乙醇胺类、苄胺类或吡啶形成的盐。这些盐可以由式 I 化合物通过已知的成盐方法来制备。

在另一个方面，本发明提供了制备游离或盐形式的式 I 化合物的方法，该方法包括:

(i) (A)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为任选被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6 取代;

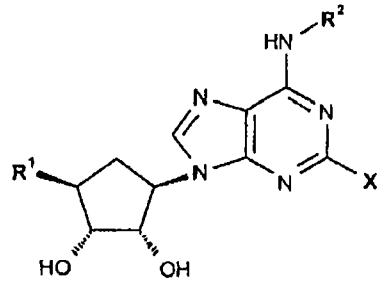
或者 R^3 为被如下基团取代的氨基：R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或 C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基、C_1-C_8-烷基或 C_1-C_8-烷氧羰基取代;

或者 R^3 为任选被如下基团取代的 C_1-C_8-烷基氨基：羟基、R^5、氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被 C_6-C_{10}-芳氧基取代的 C_6-C_{10}-芳基;

或者 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基、C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、

-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2、-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2或C_1-C_4烷氧羰基取代；

使式II化合物或其被保护的形式：



II

其中R^1和R^2如上文所定义，且X为卤素，

与式III化合物反应，

$H_2N—R^7$ III

或者与式IV化合物反应，

H—T IV

其中 R^7 为任选被氨基、羟基、C_7-C_{14}-芳烷氧基、-SO_2-C_6-C_{10}-芳基或-NH-C(=O)-NH-R^6取代的C_3-C_8-环烷基；

或者R^7为R^4、-R^4-C_7-C_{14}-芳烷基或C_5-C_{15}-碳环基团，其任选被羟基、C_1-C_8-烷基或C_1-C_8-烷氧羰基取代；

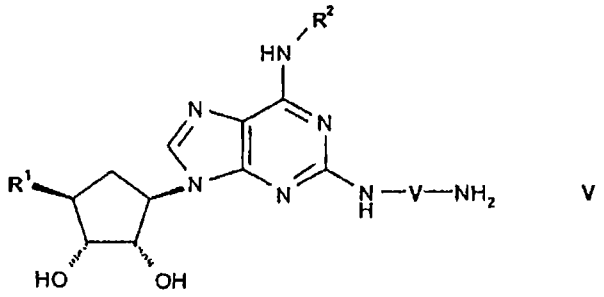
或者R^7为任选被如下基团取代的C_1-C_8-烷基：羟基、R^5、氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_8-烷基-R^5、C_5-C_{15}-碳环基团或任选被C_6-C_{10}-芳氧基取代的C_6-C_{10}-芳基；和

T为含有1-4个环氮原子且任选含有1-4个选自氧和硫的另外的杂原子的N-键合的3-至10-元杂环基，该基团任选被如下基团取代：氨基、C_1-C_8-烷基、C_1-C_8-烷氧基、C_1-C_8-烷基氨基、二(C_1-C_8-烷基)氨基、R^4、

-R^4-C(=O)-C_7-C_{14}芳烷氧基、-NH-C(=O)-NH-R^6、-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷氧基、-NH-C(=O)-C_3-C_8-环烷基、-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-R^4-C_6-C_{10}-芳基、-NH-C(=O)-NH-C_1-C_4-烷基-二(C_1-C_4-烷基)氨基、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-R^4、-NH-C(=O)-NH-C_6-C_{10}-芳基-SO_2NH_2、-NH-C(=O)-NH-R^6-C_7-C_{14}-芳烷氧基或-NH-C(=O)-NH-C_7-C_{14}-芳烷基，其任选被卤素、羟基、羧基、-C(=NH)NH_2或C_1-C_4烷氧羰基取代；

(B)对于制备如下定义的式I化合物：其中R^3为任选被-NH-C(=O)-C_1-C_8-烷基取代的C_1-C_8-烷基氨基或C_3-C_8-环烷基；

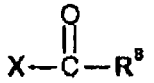
在碱存在下使式V化合物



V

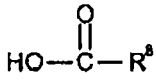
其中R^1和R^2如上文所定义，V为C_1-C_8-亚烷基或C_3-C_8-环烷基，

与式VI化合物反应，



VI

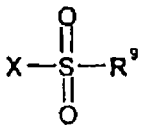
或者与式VII的酰胺形成衍生物反应，



VII

其中X为卤素、优选氯，且R^8为C_1-C_8-烷基；

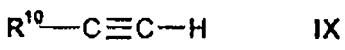
(C)对于制备如下定义的式I化合物：其中R^3为被-NH-SO_2-C_1-C_8-烷基取代的C_1-C_8-烷基氨基；在碱存在下，使其中R^1和R^2如上文所定义且V为C_1-C_8-亚烷基的式IV化合物与式VIII化合物反应，



VIII

其中X为卤素、优选氯，且R^9为C_1-C_8-烷基；

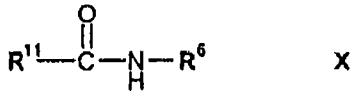
(D)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为 C_2-C_8-炔基；在碱和催化剂的存在下，使其中 R^1 和 R^2 如上文所定义的式 II 化合物或其被保护的形式与式 IX 化合物反应，



IX

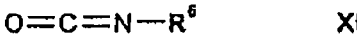
其中 R^{10} 为 C_1-C_8-烷基；

(E)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为被 C_3-C_8-环烷基取代的氨基，所述的 C_3-C_8-环烷基被-NH-C(=O)-NH-R^6 取代，或者 R^3 为被-NH-C(=O)-NH-R^6 取代的 C_1-C_8-烷基氨基，其中 R^6 如上文所定义；使其中 R^1、R^2 和 V 如上文所定义的式 V 化合物与式 X 化合物反应，



X

或者与式 XI 化合物反应，

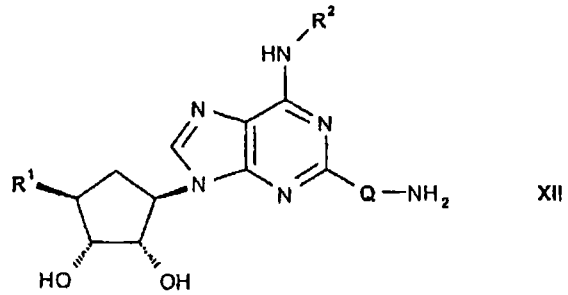


XI

其中 R^{11} 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环，且 R^6 如上文所定义；

(F)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，该基团被-NH-C(=O)-NH-R^6 取代，其中 R^6 如上文所定义，

使式 XII 化合物



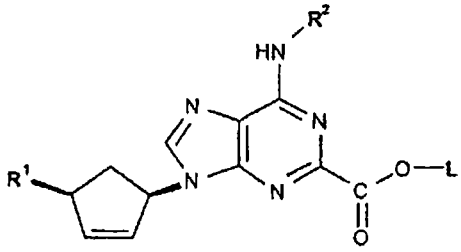
XII

其中 R^1 和 R^2 如上文所定义，Q 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基，

与式 X 化合物或式 XI 化合物反应，其中 R^6 和 R^{11} 如上文所定义；

(G)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为 C_1-C_8-烷氧羰基；

使 XIII 化合物进行二羟基化，



XIII

其中 R^1 和 R^2 如上文所定义，且 L 为 C_1-C_8-烷基；

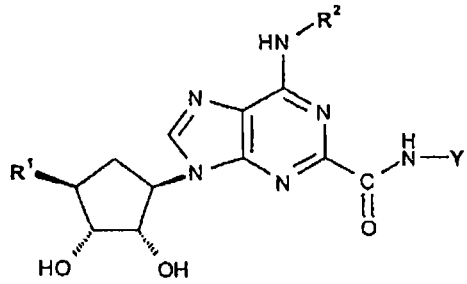
(H)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被氨基取代，或者 R^3 为任选被 R^5 取代的氨基羰基，使其中 R^1 和 R^2 如上文所定义且 R^{12} 为 C_1-C_8-烷基的式 XIII 化合物与式 XIV 化合物反应，



XIV

其中 Y 为 R^1 和 R^2 如上文所定义，且 Y 为 C_1-C_8-烷基或 C_3-C_8-环烷基，它们各自任选被氨基取代；或者 Y 为 R^5；或者

(I)对于制备如下定义的式 I 化合物：其中 R^3 为 C_1-C_8-烷基氨基羰基或 C_3-C_8-环烷基氨基羰基，它们各自任选被-NH-C(=O)-NH-R^6 取代，其中 R^6 如上文所定义，在碱存在下使式 XV 化合物



XV

其中 R^1 和 R^2 如上文所定义，Y 为 C_1-C_8-烷基或 C_3-C_8-环烷基，它们各自被氨基取代；或者 Y 为 R^5、C_1-C_8-烷基或 C_3-C_8-环烷基，

与式 X 化合物或式 XI 化合物反应，其中 R^{11} 为含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-或 6-元杂环，且 R^6 如上文所定义；和

(ii) 除去任意保护基和以游离或盐形式回收所得的式 I 化合物。

可以采用卤化物与胺反应的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(A)。该反应采用有机溶剂如二氯苯、二甲亚砜、乙腈、N-甲基-吡咯烷酮(NMP)或 1,4-二噁烷或其混合物任选在催化剂如碘化钠和碱如三乙胺的存在下方便地进行。适宜的反应温度为 100℃-250℃，优选

100℃-240℃，例如通过使用微波照射进行加热。

可以采用胺与羧酸或酰卤反应生成酰胺的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(B)。碱优选为二异丙基乙胺(DIPEA)。该反应采用有机溶剂如无水四氢呋喃(THF)方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

可以采用胺与烷基磺酰卤反应生成烷基磺酰胺的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(C)。碱优选为二异丙基乙胺(DIPEA)。该反应采用有机溶剂如无水四氢呋喃(THF)方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

可以采用卤化物与炔烃反应的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(D)。催化剂优选为钯催化剂(连同 CuI 盐)，碱优选为丁胺。该反应采用有机溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)方便地进行。适宜的反应温度为 40℃-200℃、优选 80℃-160℃、尤其是约 120℃。

可以采用胺与酰基-咪唑或异氰酸酯反应的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(E)。式 X 中的 R^{11} 优选为咪唑基。该反应采用有机溶剂如甲苯和/或异丙醇方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

可以采用胺与酰基-咪唑或异氰酸酯反应的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(F)。式 XII 中的 R^{11} 优选为咪唑基。该反应采用有机溶剂如甲苯和/或异丙醇方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

可以采用使不饱和碳环化合物二羟基化的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(G)。优选使用化学计算量或催化量的二羟基化剂如四氧化锇(OsO_4)，优选连同再氧化剂(re-oxidant)如 N-甲基吗啉 N-氧化物(NMO)一起，或者采用 AD-混合-α或 AD-混合-β。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

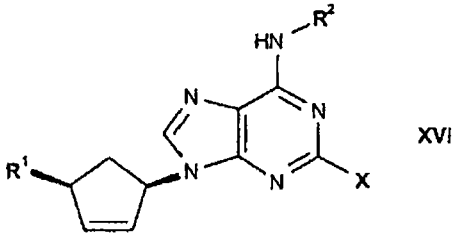
可以采用酯与胺反应生成酰胺的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(H)。该反应采用有机溶剂如无水 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

可以采用伯胺或仲胺与酰基-咪唑或异氰酸酯反应的已知方法或者类似于下文实施例中所述的方法进行方法变体(I)。该反应采用有机溶剂如甲苯和/或异丙醇方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

当本文涉及被保护的官能团或保护基时，保护基可以根据官能团的性质进行选择，例如如《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, 约翰.威利公司(John Wiley &c Sons Inc)，第 3 版，1999)中所述，该文献还描述了适合于用氢替换保护基的方法。

游离形式的式 I 化合物可以按照常规方式转化成盐形式，反之亦然。游离或盐形式的化合物可以以水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂化物形式获得。式 I 化合物可以从反应混合物中回收，以常规方式纯化。异构体如立体异构体可以以常规方式如分步结晶或不对称合成由相应的不对称取代的(例如具有旋光活性的)原料获得。

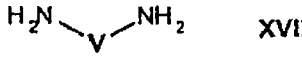
式 II 化合物可以通过使式 XVI 化合物进行二羟基化或类似于下文实施例中所述来制备:



XVI

其中 R^1 和 R^2 如上文所定义，且 X 为卤素、优选氯。优选使用化学计算量或催化量的二羟基化剂如四氧化锇(OsO_4)，优选连同再氧化剂如 N-甲基吗啉 N-氧化物(NMO)一起，或者使用 AD-混合-α或 AD-混合-β。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

式 III 或 IV 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。式 V 化合物可以通过使其中 R^1、R^2 和 X 如上文所定义的式 II 化合物与式 XVII 化合物反应或类似于本文实施例中所述的方法来制备



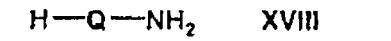
XVII

其中 V 为 C_1-C_8-亚烷基或 C_3-C_8-环烷基。该反应采用有机溶剂如 NMP 或

CH_3CN 方便地进行。适宜的反应温度为 150℃-220℃。

式 VI、VII、VIII、IX、X 或 XI 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

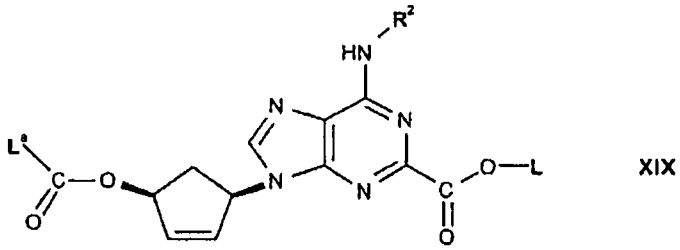
式 XII 化合物可以通过使其中 R^1、R^2 和 X 如上文所定义的式 II 化合物与式 XVIII 化合物反应或类似于本文实施例中所述的方法来制备，



H—Q—NH_2 XVIII

其中 Q 为含有 1-4 个环氮原子且任选含有 1-4 个选自氧和硫的另外的杂原子的 N-键合的 3-至 10-元杂环基。该反应采用有机溶剂如 DMSO 方便地进行。适宜的反应温度为 80℃-150℃。

式 XIII 化合物可以如下制备：使式 XIX 化合物



XIX

其中 R^2 和 L 如上文所定义，且 L^a 为 C_1-C_8-烷基、优选甲基，

与式 XX 化合物反应，

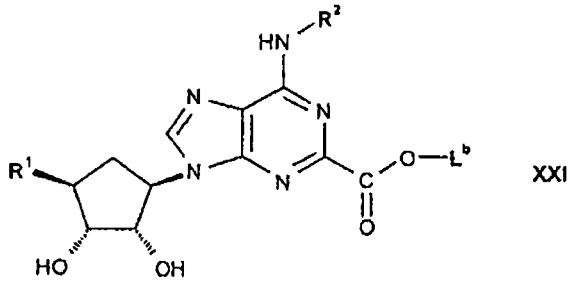


H—R^1 XX

其中 R^1 如上文所定义，或者类似于本文实施例中所述的方法。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 20℃-80℃。

式 XIV 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 XV 化合物可以如下制备：使式 XXI 化合物



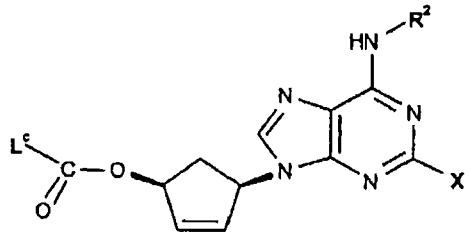
XXI

其中 R^1 和 R^2 如上文所定义，且 L^b 为 C_1-C_8-烷基、优选甲基，

与其中 V 如上文所定义的式 XVII 化合物反应，或类似于本文实施例中所

述的方法。适宜的反应温度为 80℃-120℃。

式 XVI 化合物可以如下制备：使式 XXII 化合物



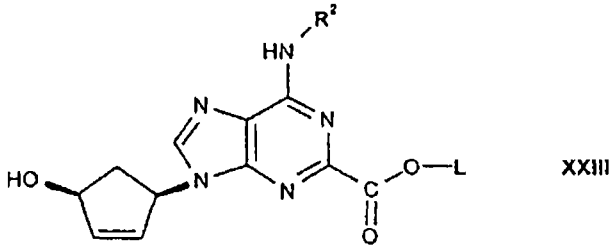
XXII

其中 R^1、R^2 和 X 如上文所定义，

与其中 R^1 如上文所定义的式 XX 化合物反应，或者类似于本文实施例中所述的方法。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-50℃。

式 XVII 或 XVIII 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

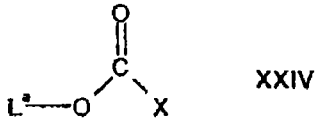
式 XIX 化合物可以如下制备：使式 XXIII 化合物



XXIII

其中 R^2 和 L 如上文所定义，

与式 XXIV 化合物反应，

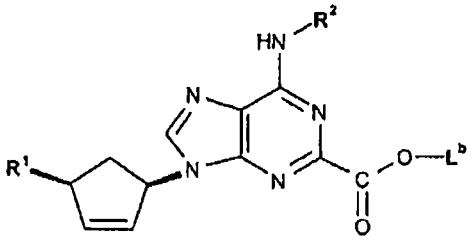


XXIV

其中 L^a 为 C_1-C_8-烷基，且 X 为卤素、优选氯；或类似于本文实施例中所述的方式。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃、优选在碱如吡啶的存在下方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

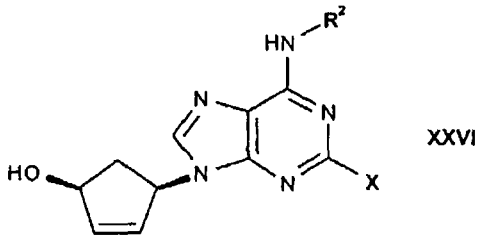
式 XX 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 XXI 化合物可以如下制备：使式 XXV 化合物进行二羟基化，


XXV

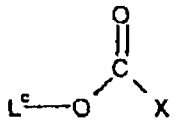
其中 R^1、R^2 和 L^b 如上文所定义，或者类似于下文实施例中所述的方法。优选使用化学计算量或催化量的二羟基化剂如四氧化锇(OsO_4)，优选连同再氧化剂如 N-甲基吗啉 N-氧化物(NMO)一起，或者使用 AD-混合-α或 AD-混合-β。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

式 XXII 化合物可以如下制备：使式 XXVI 化合物


XXVI

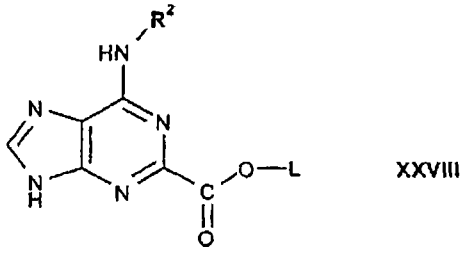
其中 R^2 和 X 如上文所定义，

与式 XXVII 化合物反应，


XXVII

其中 L^c 为 C_1-C_8-烷基，且 X 为卤素、优选氯，或类似于本文实施例中所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃、优选在碱如吡啶的存在下方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选室温。

式 XXIII 化合物可以如下制备：使式 XXVIII 化合物

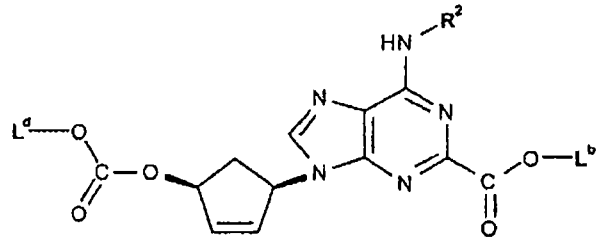

XXVIII

其中 R^2 和 L 如上文所定义，

与(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇在碱如氢化钠和催化剂如由四(三苯膦)钯和三苯膦生成的催化剂的存在下反应，或类似于本文实施例中所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃或二甲亚砜方便地进行。适宜的反应温度为 60℃-100℃，优选约 80℃。

式 XXIV 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

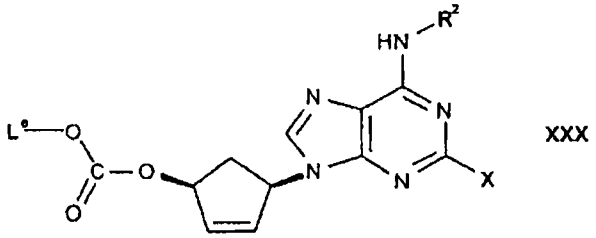
式 XXV 化合物可以如下获得：使式 XXIX 化合物



XXIX

其中 R^2 和 L^b 如上文所定义，且 L^d 为 C_1-C_8-烷基、优选甲基，
与其中 R^1 如上文所定义的式 XX 化合物反应，或者类似于本文实施例中所述类似的方法。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-50℃。

式 XXVI 化合物可以如下制备：使式 XXX 化合物



XXX

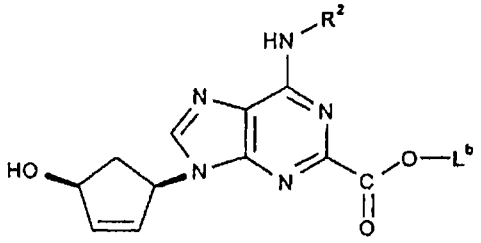
其中 R^2 和 X 如上文所定义，且 L^e 为 C_1-C_8-烷基、优选甲基，
与其中 R^1 如上文所定义的式 XX 化合物反应，或者类似于本文实施例中所述类似的方法。该反应采用有机溶剂如 THF 方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-50℃。

式 XXVII 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 XXVIII 化合物可以通过使其中 R^2 和 L 如上文所定义的式 XXVIII 化合物的盐与硅烷化剂(silating agent)如(N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺)反应或类似于本文实施例中所述的方法来制备。该反应在惰性环境如氩气

中采用有机溶剂如无水二氯甲烷方便地进行。适宜的反应温度为 60℃-100℃，优选约 80℃。优选的盐为 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯盐酸盐，其使用国际专利申请 WO 01/94368 中所述的方法制备。

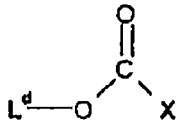
式 XXIX 化合物可以如下制备：使式 XXI 化合物



XXXI

其中 R^2 和 L^b 如上文所定义，

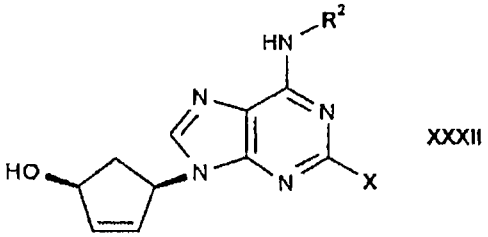
与式 XXXII 化合物反应，



XXXII

其中 L^d 为 C_1-C_8-烷基，且 X 为卤素、优选氯，或者类似于本文实施例所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃、优选在碱如吡啶的存在下方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-50℃，优选室温。

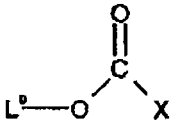
式 XXX 化合物可以如下制备：使式 XXXIII 化合物



XXXII

其中 R^2 和 X 如上文所定义，

与式 XXXIV 化合物反应，

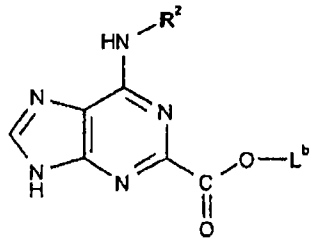


XXXIV

其中 L^e 为 C_1-C_8-烷基，且 X 为卤素、优选氯，或者类似于本文实施例所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃、优选在碱如吡啶的存在下方便地进行。适宜的反应温度为 0℃-40℃，优选

室温。

式 XXXI 化合物可以如下制备：使式 XXXV 化合物



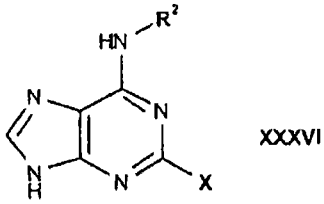
XXXV

其中 R^2 和 L 如上文所定义，

与(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇在碱如氢化钠和催化剂如由四(三苯膦)钯和三苯膦生成的催化剂的存在下反应，或者类似于本文实施例中所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃或二甲亚砜方便地进行。适宜的反应温度为 60℃-100℃，优选约 80℃。

式 XXXII 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 XXXIII 化合物可以如下制备：使式 XXXVI 化合物



XXXVI

其中 R^2 和 X 如上文所定义，

与(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇在碱如氢化钠和催化剂如由四(三苯膦)钯和三苯膦生成的催化剂的存在下反应，或者类似于本文实施例中所述的方法。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶剂如脱氧的四氢呋喃或二甲亚砜(DMSO)方便地进行。适宜的反应温度为 40℃-60℃，优选约 50℃。

式 XXXIV 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 XXXV 化合物可以通过使其中 R^2 和 L^b 如上文所定义的式 XXVV 化合物的盐与硅烷化剂如(N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺)反应或者类似于本文实施例所述的方法来制备。该反应在惰性环境如氩气中采用有机溶

剂如无水二氯甲烷方便地进行。适宜的反应温度为 60℃-100℃，优选约 80℃。优选的盐为 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯盐酸盐，其采用国际专利申请 WO 01/94368 中所述的方法制备。

式 XXXVI 化合物可自商业途径获得，或者可以通过制备这类化合物的已知方法或类似于本文实施例中所述的方法获得。

式 I 化合物及其可药用盐可用作药物。具体而言，它们激活腺苷 A_{2A} 受体，即它们作为 A_{2A} 受体激动剂起作用。它们作为 A_{2A} 激动剂的性质可以采用 L. J. Murphree 等人在 *Molecular Pharmacology* 61, 455462(2002)中所述的方法得以证实。

下文实施例中的化合物在上述试验中具有在 3.0μM 以下的 K_i 值，在大多数情况下具有在 1.0μM 以下的 K_i 值。例如，实施例 1、4、7、12、22、37、40、45、47、54、64、67、77、86、96、109、127、150 和 157 的化合物分别具有 0.197、0.172、0.043、0.272、0.138、0.121、0.067、0.017、0 010、0 072、0.049、0 071、0.020、0.040、0 002、0.005、0.003、0.006 和 0.003μM 的 K_i 值。

考虑到其对腺苷 A_{2A} 受体的激活作用，游离或可药用盐形式的式 I 化合物(下文供选地称为“本发明的物质”)可用于治疗对腺苷 A_{2A} 受体激活有响应的病症，特别是炎性或变应性病症。本发明的治疗可以是针对症状的或预防性的。

因此，本发明的物质可用于治疗炎性或阻塞性气道疾病，导致例如减少组织损伤、气道炎症、支气管高反应性、重塑或疾病进程。本发明适用的炎性或阻塞性气道疾病和病症包括：急性肺损伤(ALI)、成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病、气道疾病或肺疾病(COPD、COAD 或 COLD)，包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿以及其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗导致的气道高反应性加剧。本发明还适用于治疗任何类型或起因的支气管炎，包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性支气管炎或结核性支气管炎。本发明适用的其它炎性或阻塞性气道疾病包括支气管扩张症、任何类型或起因的肺尘埃沉着病(无论是慢性的还是急性的，该疾病常

伴随有气道阻塞且因反复吸入尘埃引起，是一种炎性且通常为职业性的肺病)，例如包括矾土肺、炭肺、石棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、肺铁末沉着病、硅肺、烟尘肺和棉尘肺。

本发明适用的其它炎性或阻塞性气道疾病和病症包括任何类型或起因的哮喘，包括内源性(非过敏性)哮喘和外源性(过敏性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管炎性哮喘、运动诱发型哮喘、职业性哮喘和细菌感染诱发的哮喘。对哮喘的治疗还应理解为包括对例如小于 4 岁或 5 岁的个体的治疗，这些个体表现出喘鸣症状且被诊断或可诊断为“喘鸣婴儿(wheezy infants)”，这是一种已确立的医学上十分关注的患者类别，目前通常鉴定为初期或早期哮喘。(为方便起见，将这种特定的哮喘病症称作“喘鸣婴儿综合征”。)

哮喘治疗中的预防功效可以通过诸如急性哮喘或支气管收缩发作的症状发作的频率或严重程度的降低、肺功能的改善或气道高反应性的改善得以证实。这种功效可以进一步通过对其它对症疗法的需求的减少得以证实，所述的其它对症疗法即用于或旨在用于在症状发生时限制症状发作或使其停止的疗法，例如抗炎药(例如皮质类固醇)或支气管扩张药。预防哮喘的有益作用在倾向于“早间发作(morning dipping)”的个体中特别明显。“早间发作”是一种公认的哮喘综合征，在相当大比例的哮喘中非常常见且特征在于在例如约早上 4 至 6 点的几小时之间哮喘发作，即哮喘在通常离任何预先给予的对症哮喘疗法都相当远的时间点发作。

考虑到它们的抗炎活性，特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化相关的抗炎活性，本发明的物质还可用于治疗嗜酸性粒细胞相关性紊乱，例如嗜酸性粒细胞增多，尤其是气道的嗜酸性粒细胞相关性紊乱(例如包括肺组织的病态嗜酸性粒细胞浸润)，包括嗜酸细胞过多(因为其影响气道和/或肺)，以及例如由勒夫勒综合征引起或与之并发的气道嗜酸性粒细胞相关性紊乱，嗜酸细胞性肺炎，寄生物(特别是后生动物)侵扰(包括热带嗜酸细胞增多症)，支气管肺曲霉病，结节性多动脉炎(包括丘-斯(Churg-Strauss)综合征)，嗜酸细胞性肉芽肿，和药物反应引起的影响气道的嗜酸性粒细胞相关性紊乱。

本发明的物质还可用于治疗皮肤的炎性或变应性病症，例如银屑病、

接触性皮炎、特应性皮炎、局限性脱发、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、皮肤脱色斑、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮(pemphisus)、获得性大疱性表皮松解和其它皮肤炎性或变应性病症。

本发明的物质还可以用于治疗其它疾病或病症，特别是具有炎性组分的疾病或病症，例如用于治疗眼部疾病或病症，例如结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎；影响鼻子的疾病，包括变应性鼻炎；和自身免疫反应有牵连或具有自身免疫组分或病因的炎性疾病，包括自身免疫性血液学紊乱(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血和特发性血小板减少)；全身性红斑狼疮；多发性软骨炎；系统性硬化病(sclerodoma)；韦格纳肉芽肿病；皮肌炎；慢性活动性肝炎；重症肌无力；斯-约综合征；特发性口炎性腹泻；自身免疫性炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)；内分泌性眼病；格雷夫斯病；结节病；肺泡炎；慢性过敏性肺炎；多发性硬化症；原发性胆汁性肝硬化；眼色素层炎(前和后眼色素层炎)；干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎；间质性肺纤维化；银屑病性关节炎；和肾小球肾炎(伴有或不伴有肾病综合征，例如包括特发性肾病综合征或矿物质改变性肾病(minal change nephropathy))。

此外，本发明的物质还可以用于治疗囊性纤维化、肺动脉高压、肺纤维化、炎性肠病综合征、创伤愈合、糖尿病性肾病(如 WO 05/107463 中所述)，减轻移植组织中的炎症(如 US 2005/182018 中所述)，致病生物体导致的炎性疾病(如 WO 03/086408 中所述)和心血管病症(如 WO 03/029264 中所述)。

此外，本发明的物质可以用于评价冠状动脉狭窄的严重性(如 WO 00/078774 中所述)，可用于与放射性显像剂组合用于对冠状动脉活动显像和可用于与血管成形术的辅助疗法(如 WO 00/78779 中所述)中。

本发明的物质还可用于与蛋白酶抑制剂组合用于预防器官缺血和再灌注损伤(如 WO 05/003150 中所述)和与整联蛋白拮抗剂组合用于治疗血小板聚集(如 WO 03/090733 中所述)。

本发明的物质还用于促进支气管上皮细胞中的创伤愈合，如 *AJP-Lung* 290: 849-855 中所述。

可以用本发明的物质治疗的其它疾病或病症包括：糖尿病，例如 I 型糖尿病(幼年型糖尿病)和 II 型糖尿病；腹泻病；缺血/再灌注损伤；视网膜病，例如糖尿病性视网膜病或高压氧引起的视网膜病；以及以眼内压升高或眼房水分泌增加为特征的病症，例如青光眼，由再灌注引起的缺血组织/器官损伤，褥疮，作为促进睡眠的物质，作为治疗脱髓鞘疾病如多发性硬化的物质和作为神经保护剂用于例如脑出血性损伤和脊髓缺血-再灌注损伤。

本发明的物质在抑制炎性病症如炎性气道疾病中的效力可以在气道炎症或其它炎性病症的动物模型如小鼠或大鼠模型中得以证明，例如按照如下文献所述的方法来证明：Szarka 等人, *J Immunol Methods*, (1997), 202: 49-57；Renzi 等人, *Am Rev Respir Dis*, (1993), 148: 932-939；Tsuyuki 等人, *J Clin Invest*, (1995), 96: 2924-2931；Cernadas 等人(1999), *Am J Respir Cell Mol Biol*, 20: 1-8；和 Fozard 等人(2002), *European Journal of Pharmacological* 438, 183-188。

本发明的物质还可用作与其它药物如抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药物组合使用的共用治疗剂，特别是治疗阻塞性或炎性气道疾病、例如上文提到的那些疾病，例如用作这类药物的治疗活性增强剂或者用作减少这类药物的所需剂量或可能副作用的方法。

本发明的物质可以与其它药物在固定药物组合物中混合，或者它可以单独、在其它药物之前、与其它药物同时或在其它药物之后施用。

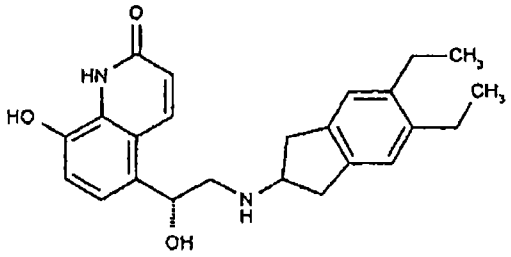
因此，本发明包括如上文所述的本发明的物质与抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药物的组合，所述的本发明的物质和所述的药物在同一或不同药物组合物中。

适宜的抗炎药物包括：类固醇，特别是糖皮质激素，例如布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松；或在 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (尤其是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 的那些)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445、WO 03/072592、WO 04/39827 和 WO 04/66920 中所述的类固醇；非类固醇类

糖皮质激素受体激动剂，例如在 DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935 和 WO 04/26248 中所述的那些；LTD4 拮抗剂，例如孟鲁司特和扎鲁司特；PDE4 抑制剂，例如西洛司特(Ariflo®葛兰素史克 (GlaxoSmithKline)公司)、罗氟司特(百克顿(Byk Gulden)公司)、V-11294A (纳普(Napp)公司)、BAY19-8004 (拜耳(Bayer)公司)、SCH-351591 (先灵葆雅(Schering-Plough)公司)、阿罗茶碱(艾美罗医用药物有限公司(Almirall Prodesfarma))、PD189659/PD168787 (帕克戴维(Parke-Davis)公司)、AWD-12-281 (爱斯达药厂(Asta Medica))、CDC-801 (细胞基因(Celgene)公司)、SelCID(TM) CC-10004 (细胞基因公司)、VM554/UM565 (维纳利斯(Vernalis)公司)、T-440 (田边(Tanabe)公司)、KW-4490 (协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko Kogyo))，和 WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607、WO 04/037805、WO 04/063197、WO 04/103998、WO 04/111044、WO 05012252、WO 05012253、WO 05/013995、WO 05/030725、WO 05/030212、WO 05/087744、WO 05/087745、WO 05/087749 和 WO 05/090345 中公开的那些；腺苷 A_{2B} 受体拮抗剂，例如 WO 02/42298 中所述的那些。

适宜的支气管扩张药物包括抗胆碱能剂或抗毒蕈碱剂，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和 CHF 4226 (凯西(Chiesi)公司)和格隆铵，还包括 EP 424021、US 3714357、US 5171744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422 和 WO 04/05285 中所述的那些；和 β-2-肾上腺素受体激动剂，例如阿布叔醇(沙丁胺醇)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗和尤其是福莫特罗、卡莫特罗(carmoterol)及它

们的可药用盐，和 WO 00/75114 的式 I 化合物(游离或盐或溶剂化物形式)，该文件引入本文作为参考，优选其实施例的化合物，尤其是下式化合物及其可药用盐，



以及 WO 04/16601 的式 I 化合物(游离或盐或溶剂合物形式)，还有 EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、US 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/ 70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/93219、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618 WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/087142、WO 04/089892、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/033121、WO 05/040103 、WO 05/044787、WO 05/058867、WO 05/065650、WO 05/066140、WO 05/07908、US 2005/5159448、US 2005/171147、WO 05/077361、WO 05/084640、WO 05/089760、WO 05/090287、WO 05/090288、WO 05/092860、WO 05/092887、US 2005/182091、US 2005/209227、US 2005/215542、US 2005/215590，EP 1574501、US 05/256115、WO 05/102350 和 US 05/277632 的化合物。

适宜的双重抗炎和支气管扩张药包括双重 β-2 肾上腺素受体激动剂/毒蕈碱拮抗剂，例如 US 2004/0167167、WO 04/74246、WO 04/74812、US 2004/0242622、WO 04/089892 和 US 05/256114 中公开的那些。

适宜的抗组胺药物包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀(activastine)、阿司咪唑、氮䓬斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特芬那定(tefenadine)以及 JP 2004107299、WO 03/099807 和 WO 04/026841 中公开的那些。

本发明的物质与抗炎药物的其它有用的组合是与如下物质的那些组合: 趋化因子受体如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9、CCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5 的拮抗剂，特别是 CCR-5 拮抗剂，例如先灵-葆雅(Schering-Plough)拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D; 武田(Takeda)拮抗剂，例如 *N*-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5*H*-苯并环庚三烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-*N*,*N*-二甲基-2*H*-吡喃-4-氯化铵(TAK-770); 以及在 US 6166037 (特别是权利要求 18 和 19)、WO 00/66558 (特别是权利要求 8)、WO 00/66559 (特别是权利要求 9)、WO 04/018425 和 WO 04/026873 中所述的 CCR-5 拮抗剂。

按照上文所述，本发明还提供了治疗对腺苷 A_{2A} 受体激活有响应的病症、例如炎性或变应性病症、特别是炎性或阻塞性气道疾病的方法，该方法包括对需要其的受治疗者、特别是人类受治疗者施用游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物。在另一个方面，本发明提供了游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物，其用于制备治疗对腺苷 A_{2A} 受体激活有响应的病症、特别是炎性或阻塞性气道疾病的药物。

本发明的物质可以通过任意适宜的途径来施用，例如: 经口服施用，如以片剂或胶囊剂的形式施用; 经胃肠道外施用，例如经静脉内施用; 通过吸入施用，例如用于治疗炎性或阻塞性气道疾病; 经鼻内施用，例如用于治疗变应性鼻炎; 局部施用于皮肤，例如用于治疗特应性皮炎; 或经直肠施用，例如用于治疗炎性肠病。

在另一方面，本发明还提供了包含游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物以及任选的可药用稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以含有共用治疗剂，例如如上文所述的抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药物。可以使用常规的稀释剂或赋形剂和盖仑领域中已知的技术来制备这类组合物。因此，口服剂型可以包括片剂和胶囊剂。用于局部施用的制剂可以采用乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或透皮传递系统如贴片的形式。用于吸入的组合物可以包含气雾剂或其它可雾化的制剂或干粉制剂。

当组合物包含气溶胶制剂时，其优选含有例如氢氟烷(HFA)抛射剂，

如 HFA134a 或 HFA227 或它们的混合物，并且可以包含一种或多种本领域已知的助溶剂(如乙醇(最多 20 重量%))和/或一种或多种表面活性剂(如油酸或三油酸脱水山梨醇)和/或一种或多种填充剂(如乳糖)。当组合物包含干粉制剂时，其优选含有例如粒径至多 10 微米的式 I 化合物，任选地还含有具有所需粒度分布的稀释剂或载体(如乳糖)和有助于防止由潮湿引起的产品性能降低的化合物，例如硬脂酸镁，通常为 0.05-2.0%硬脂酸镁。当组合物包含喷雾制剂时，其优选含有例如溶于或混悬于含有水、助溶剂(如乙醇或丙二醇)和稳定剂(其可以是表面活性剂)的溶媒中的式 I 化合物。

本发明包括：(A)可吸入形式、例如气雾剂或其它可雾化组合物或可吸入颗粒如微粒化形式的式I化合物；(B)包含可吸入形式的式I化合物的可吸入药物；(C)包含可吸入形式的式I化合物以及吸入装置的药物产品；和(D)含有可吸入形式的式I化合物的吸入装置。

在实施本发明中采用的式I化合物的剂量当然将根据例如所治疗的具体病症、预期作用和施用方式而改变。通常，适于吸入施用的日剂量为0.005-10mg的级别，而对于口服施用而言，适宜的日剂量为0.05-100mg的级别。

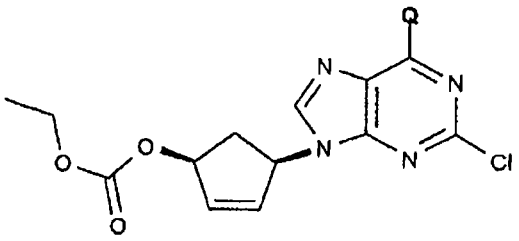
通过下列实施例解释说明了本发明。

实施例

所用缩写如下：CDI 为 1,1'-羰基二咪唑，DCM 为二氯甲烷，DIPEA 为二异丙基乙胺，DMF 为二甲基甲酰胺，THF 为四氢呋喃，HPLC 为高效液相色谱法，DMSO 为二甲亚砜，HCl 为盐酸，TFA 为三氟乙酸，DMAP 为 4-二甲氨基吡啶。

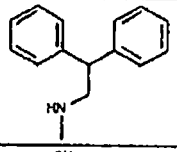
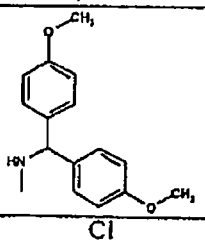
中间体的制备

下述式(A)中间体如下表 1 所示，其制备方法在下文进行了描述:



A

表 1

中间体	Q	M/s (MH+)
AA		504
AB		
AC	Cl	343

中间体 AA

碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯

AA1)(2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺:

在氩气环境中将 2,6-二氯嘌呤(20.00g, 106mmol)溶于 THF (250mL)。加入二异丙胺(16.38g, 127mmol)，随后加入 2,2-二苯基乙胺(25.00g, 127mmol)，在 50℃下搅拌反应混合物。在 6 小时后通过 LCMS 显示反应完全。在真空中除去 50%的溶剂，用 MeOH 替换。过滤出所得沉淀，干燥，得到标题化合物。

^{1}H nmr (d$_6$-DMSO, 400 MHz); 8.05(br s, 1H), 7.35-7.10(m, 10H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 2H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH$^+$).

AA2)(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯醇:

在氩气环境中将(2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺(12.92g, 36.97mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水 THF (100mL)和无水

DMSO (2mL)，用冰浴冷却混悬液。然后缓慢加入氢化钠 95%(0.89g, 36.97mmol)，将溶液于室温搅拌 30 分钟。在氩气环境中将(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇(5.00g, 35.20mmol)和三苯膦(1.38g, 5.28mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水 THF (50mL)。通过注射器将溶液加入到阴离子溶液中。然后加入四(三苯膦)钯(0)(2.03g, 1.76mmol)，将反应混合物在 50℃下搅拌 3 小时。冷却反应混合物，在真空中除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(50mL)，倾入剧烈搅拌的乙醚(300mL)中。过滤出沉淀，取出滤液，在真空中除去溶剂，得到标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.65(m, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.25(d, 1H), 4.85(t, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.15(d, 1H), MS (ES+) *m/e* 432 (MH·).

AA3) 碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯:

在氩气环境中将(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯醇(3.00g, 6.95mmol)加入烘干的烧瓶中。加入无水 THF (100mL)，随后加入无水吡啶(1.10g, 13.90mmol)。缓慢加入氯甲酸乙酯(3.02g, 27.80mmol)，将反应混合物于室温搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂，使残余物在二氯甲烷(200mL)与 10 %柠檬酸(200mL)之间分配。用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在真空中除去溶剂。在通过快速柱色谱法(二氧化硅，异己烷/乙酸乙酯 2:1)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 10H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 4.20(q, 2H), 3.10(m, 1H), 1.95(d, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 504 (MH·).

中间体 AB

碳酸(1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯

AB1) 双-(4-甲氧基-苯基)-甲酮肟

将 4,4'-二甲氧基二苯酮(25g, 103mmol)混悬于乙醇(150mL)和吡啶(30mL)中。加入羟胺盐酸盐(21.50g, 310mmol)，将反应混合物回流 3 小时。使反应混合物冷却，在真空中除去溶剂。使残余物在乙酸乙酯(500mL)与水(500mL)之间分配。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，在真空中除去溶剂。从乙酸乙酯/环己烷中结晶后，获得标题化合物。

^{1}H nmr (CDCl$_3$, 400 MHz); 7.70(s, 1H), 7.40 (d of d, 4H), 6.95(d, 2H), 6.85(d, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H).

AB2) C,C-双-(4-甲氧基-苯基)-甲胺

将双-(4-甲氧基-苯基)-甲酮肟(20g, 77.82mmol)混悬于氨(450mL)和乙醇(90mL)中。加入乙酸铵(3.00g, 38.91mmol)，随后分批添加锌粉(25.29g, 389.1mmol)。一旦添加完成，将反应化合物缓慢加热至 50℃。当冒泡停止时，将反应混合物回流 4 小时。使反应混合物冷却，加入乙酸乙酯(250mL)。将反应混合物通过 Celite®过滤，分离各相。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，在真空中除去溶剂，得到标题化合物。

^{1}H nmr (CDCl$_3$, 400 MHz); 7.25 (d, 4H), 6.80 (d, 4H), 5.10(s, 1H), 3.75(s, 6H).

AB3) 双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-(2-氯-9H-嘌呤-6-基)-胺:

使用与中间体 AA1 类似的方法，由 2,6-二氯嘌呤和 C,C-双-(4-甲氧基-苯基)-甲胺(AB2)制得标题化合物。

^{1}H nmr (d$_6$-DMSO, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.25(d, 4H), 6.90(d, 4H), 3.75(s, 6H), 3.15(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 396 (MH$^+$).

AB4) (1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇:

使用与中间体 AA2 类似的方法，由双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-(2-氯-9H-嘌呤-6-基-胺(AB3)制得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 9.10(m, 1H), 8.10(m, 1H), 7.30(d, 4H), 6.90(d, 4H), 6.55(d, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.30(d, 1H), 4.70(m, 1H), 3.70(s, 6H), 2.90(m, 1H), 1.70(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 478 (MH^+).

AB5) 3-氧基-苯并三唑-1-甲酸乙酯

通过 Wuts, Peter G. M.等人 Organic Letters (2003), 5(9), 1483-1485 的方法由 1-羟基苯并三唑制得标题化合物

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.55(t, 1H), 4.60(q, 2H), 1.55(t, 3H).

AB6) 碳酸(1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯:

在氩气环境中将(1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇(8.00g, 16.75mmol)加入烘干的烧瓶中。加入无水吡啶(80mL)，随后加入二异丙胺(16mL)。加入催化量的 DMAP，随后加入 3-氧基-苯并三唑-1-甲酸乙酯(6.94g, 33.50mmol)。于室温搅拌反应混合物。18 小时后通过 TLC 显示反应完全。在真空中除去溶剂，使残余物在乙酸乙酯(500mL)与 2M HCl (200mL)之间分配。用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤有机层。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法(二氧化硅，二氯甲烷/甲醇 50:1)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.80(s, 1H), 7.25(d of d, 4H), 6.85(d of d, 4H), 6.65(m, 1H), 6.50(m, 1H), 6.35(m, 1H), 6.15(m, 1H), 5.65(m, 2H), 4.25(q, 2H), 3.80(s, 6H), 3.10(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.35(t, 3H).

中间体 AC

碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯

AC1)(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇:

在氩气环境中 2,6-二氯嘌呤(10g, 52.90mmol)、(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇(10g, 70.40mmol)、三(双亚苄基丙酮)双钯(0)

(tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 3.20g, 3.50mmol)和聚合物支持的三苯膦(~3mmol/g, 11.60g, 35.00mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水 THF (80mL)，将反应混合物温和搅拌 5 分钟。加入三乙胺(20mL)，在 50℃下搅拌反应混合物。1 小时后通过 LCMS 显示反应完全。冷却反应混合物，过滤出聚合物支持的三苯膦，在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法(二氧化硅，二氯甲烷/甲醇 25:1)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.30(s, 1H), 6.40(m, 1H), 5.90(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.10(m, 1H), MS (ES+) *m/e* 271 (MH^+).

AC2) 碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯:

使用与中间体 AA3 类似的方法，由(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯醇(AC1)制得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 6.45(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.35(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 343 (MH^+).

下述式(B)中间体如下表 2 所示，其制备方法如下文中所述。

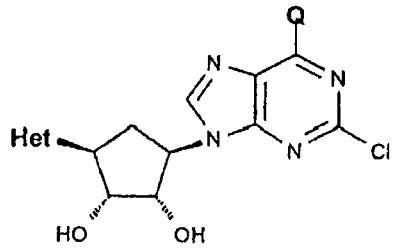
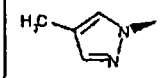
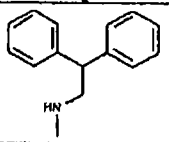
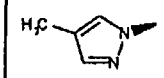
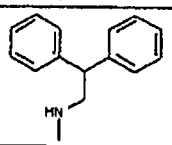
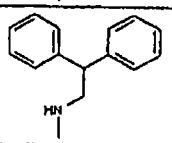
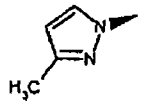
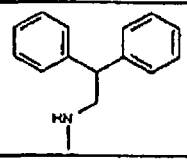
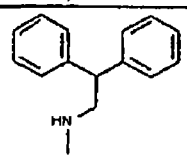
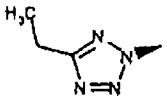
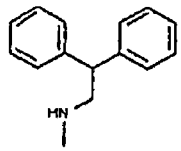
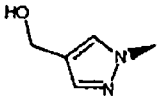
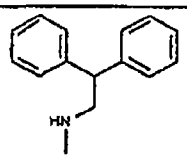
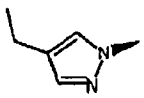
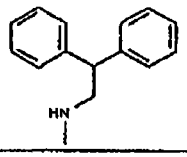
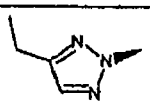
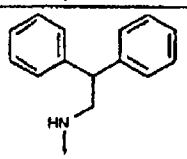
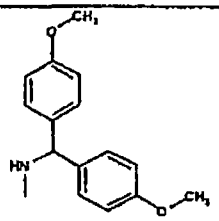
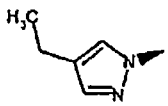
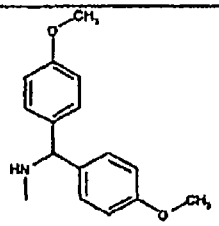
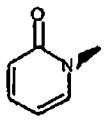
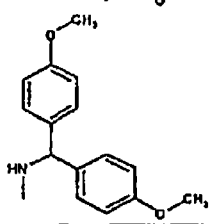
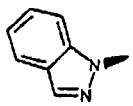
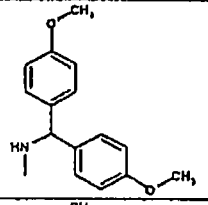
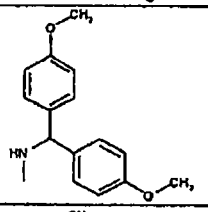
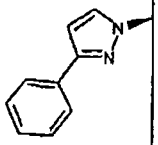
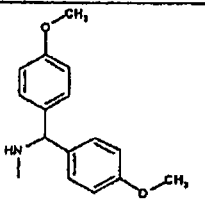
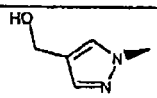
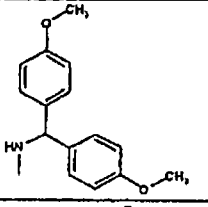
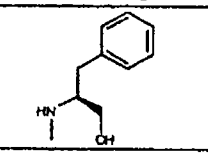
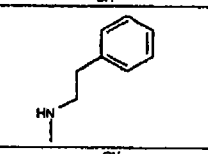
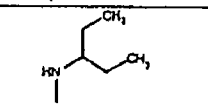
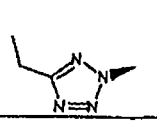
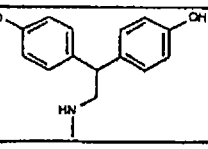


表 2

中间体	Het	Q
BA1		
BA2		
BA3		

中间体	Het	Q
BA4		
BA5		
BA6		
BA7		
BA8		
BA9		
BB1		
BB2		
BB3		

中间体	Het	Q
BB4		
BB5		
BB6		
BB7		
BC1		
BD1		
BE1		
BF1		

中间体 BA1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

a){2-氯-9-[(1R,4S)-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺:

在氩气环境中将碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AA)(2.00g, 3.97mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水 THF (20mL)，随后加入 4-甲基-吡唑(0.36g, 4.37mmol)和三苯膦(0.16g, 0.60mmol)。然后加入四(三苯膦)钯(0)(0.23g, 0.20mmol)，将反应混合物于室温搅拌 18 小时。在真空中除去溶剂，通过快速柱色谱法(二氧化硅，异己烷/乙酸乙酯 1:2)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.10(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 12H), 6.25(m, 1H), 6.10(m, 1H), 5.80(m, 1H), 5.70(m, 1H), 5.35(m, 1H), 4.35(t, 1H), 4.25(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.05(s, 3H), MS (ES+) *m/e* 496 (MH^+).

b)(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

将(2-氯-9-[(1R,4S)-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊-2-烯基-9H-嘌呤-6-基]-(2,2-二苯基-乙基)-胺(步骤 1)(1.50g, 3.03mmol)溶于 THF (30mL)。加入 N-甲基-吗啉 N-氧化物(0.71g, 6.06mmol)，随后加入四氧化锇(3mL, 4%水溶液)。将反应混合物于室温搅拌 18 小时。在真空中除去溶剂，通过快速柱色谱法(二氧化硅，二氯甲烷/甲醇 25:1)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.90(br s, 1H), 7.40-7.15(m, 12H), 5.95(m, 1H), 5.65(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.65(m, 2H), 4.35(t, 1H), 4.30(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.10(s, 3H), MS (ES+) *m/e* 531 (MH^+).

中间体 BA2-BA5

通过与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA1)类似的方式，用适当的 5 元氮杂环代替步骤 1 中的 4-甲基吡唑，制得这些化合物，即：

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA2);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-[1,2,3]-三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA3);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(3-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA4);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-吡唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA5);

中间体 BA6

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

a) 2,6-二氯-9-[(1R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤:

在氩气环境中将碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)(3g, 8.75mmol)、5-乙基-2H-四唑(0.94g, 9.62mmol)、三(双亚苄基丙酮)双钯(0)(0.40g, 0.44mmol)和三苯膦(0.35g, 1.32mmol)加入烘干的烧瓶。加入脱氧的无水 THF (40mL),将反应混合物温和搅拌 5 分钟。加入三乙胺(20mL),将反应混合物于室温搅拌 1 小时。使反应混合物冷却,在真空中除去溶剂。将残余物加入甲醇(50mL),过滤出副产物固体。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz);
8.55(s, 1H), 6.35(m, 1H), 6.25(m, 1H), 6.05(m,1H), 5.90(m, 1H), 3.45(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.30(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 351 (MH^+).

b) {2-氯-9-[(1R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基}-(2,2-二苯基-乙基)-胺:

在氩气环境中将 2,6-二氯-9-[(1R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤(步骤 1)(0.2g, 0.57mmol)溶于 THF (5mL)。加入二异丙胺(0.088g, 0.68mmol),随后加入 2,2-二苯基乙胺(0.123g, 0.63mmol),将反应混合物在 50℃下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂,使残余物在二氯甲烷(20mL)与 2M HCl (20mL)之间分配。用饱和 $NaHCO_3$(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,在真空中除去溶剂,得到标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 8.20(br s, 1H), 7.30-7.10(m, 10H), 6.30(m, 1H), 6.20(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.80(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.35(m, 1H), 2.85(q, 2H), 2.20(m, 1H), 1.30(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 512 (MH^+).

c) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇:

使用与中间体 **BA1** 步骤 **2** 类似的方法，由 **2-氯-9-[(1R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-6-基)-(2,2-二苯基-乙基)-胺(步骤 1)**制得标题化合物。通过反相柱色谱法纯化(**Isolute™ C18，0-100%**在水中的乙腈**-0.1 %TFA)**。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.45-7.15(m, 10H), 5.30(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.60(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.10(q, 2H), 3.05(m, 1H), 2.75(m, 1H), 1.25 (t, 3H), MS (ES+) *m/e* 546 (MH^+).

中间体 BA7

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与中间体 **BA6** 相同的方法，通过用**(1H-吡唑-4-基)-甲醇**取代 **5-乙基-2H-吡唑(步骤 1)**由碳酸**(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)**制得该化合物。**MS (ES+) m/e 546 (MH^+)。**

中间体 BA8

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与**(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA6)**类似的方法，通过用**4-乙基-1H-吡唑(中间体 CA)**代替 **5-乙基-2H-四唑(第一步 a)由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)**制得该化合物。**MS (ES+) m/e 544.23 (MH^+)。**

中间体 BA9

3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基)-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA6)类似的方法，通过用4-乙基-2H-[1,2,3]三唑代替 5-乙基-2H-四唑(第一步 a)由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 545.24 (MH^+)。

中间体 BB1-BB6

通过与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA1)类似的方式，用碳酸(1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AB)代替步骤(a)中的碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AA)和用适当的5元氮杂环代替 4-甲基吡唑，制备这些化合物，即：

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB1);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB2);

1-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-2,3-二羟基-环戊基)-1H-吡啶-2-酮(中间体 BB3);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-吲唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB4);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-吡唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB5);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-甲氧基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-(3-苯基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB6);

中间体 BB7

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

a)(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-[4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-吡唑-1-基]-环戊烷-1,2-二醇:

通过与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-{4-甲基-吡唑-1-基}-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA1)类似的方法，用碳酸(1S,4R)-4-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AB)代替步骤 1 中的碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AA)和用 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-1H-吡唑代替 4-甲基吡唑制得标题化合物。

^{1}H nmr (CDCl$_3$, 400 MHz); 7.70(m,4H),

7.50-7.20(m, 13H), 6.85 (m, 4H), 6.60(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.80(m, 1H), 4.70 (m, 4H), 4.30(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.00(m, 1H), 2.70(m, 1H), 1.10(s, 9H).

b)(1R,2S,3R,5S)-3-(6-([双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基)-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇:

将(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-[4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(步骤 1)(0.2g, 0.24mmol)加入含有 THF (0.5mL)的烧瓶中。加入四丁基氟化铵(1M 在 THF 中的溶液，0.26mL, 0.26mmol)，将反应混合物于室温搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂，通过快速柱色谱法(二氧化硅，二氯甲烷/甲醇 25:1)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 592 (MH^+)。

中间体 BC1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与中间体 BA6 相同的方法，通过用 4-乙基吡唑代替 5-乙基-2H-

四唑(步骤 1)和用(S)-2-氨基-3-苯基-丙-1-醇代替 2,2-二苯基乙胺由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-喹唑啉-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)制得该化合物。LCMS(电雾化):

m/z [MH+] 498.25 ^{1}H NMR (MeOD): 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

中间体 BD1

(1S,2R,3S,5R)-3-(2-氯-6-苯乙基氨基-喹唑啉-9-基)-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与中间体 BA6 相同的方法，通过用 4-乙基吡唑代替 5-乙基-2H-四唑(步骤 1)和用苯乙胺代替 2,2-二苯基-乙胺由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-喹唑啉-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)制得该化合物。LCMS(电雾化):

m/z [MH+] 468.20 ^{1}H NMR (MeOD): 1.25 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

中间体 BE1

(1R,2S,3R,5S)-3-(2-氯-6-(1-乙基-丙基氨基-喹唑啉-9-基)-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与中间体 BA6 相同的方法，通过用 4-乙基吡唑代替 5-乙基-2H-四唑(步骤 1)和用 1-乙基-丙胺代替 2,2-二苯基-乙胺由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-喹唑啉-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)制得该化合物。LCMS(电雾化):

m/z [MH+] 434.23 ^{1}H NMR (MeOD): 0.85 (t,9H), 1.15 (q, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

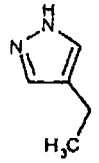
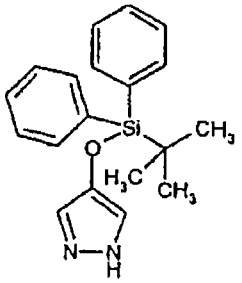
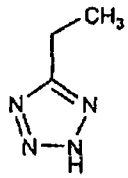
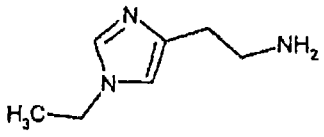
中间体 BF1

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA6)类似的方法,通过用4,4'-(2-氨基亚乙基)双-苯酚代替 2,2-二苯基乙胺(第二步 b)由碳酸(1S,4R)-4-(2,6-二氯-嘌呤-9-基)-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 578.34 (MH^+)。

表 3 中所示的下列 N-杂环中间体用于合成式 B 中间体,其制备方法如下文中所述。

表 3

中间体	结构
CA	
CB	
CC	
CD	

中间体 CA

4-乙基-1H-吡唑

a) 4-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-吡唑:

在惰性气体环境中将 4-碘-1H-吡唑(20.0g, 103mmol)溶于无水 THF (150mL)，加入三甲基甲硅烷基乙炔(72.8mL, 515mmol)。加入二乙胺(150mL)、双-(三苯膦)氯化钯(II) (10.8g, 15mmol)和碘化铜(2.9g, 15mmol)，将反应混合物保持于室温搅拌 3 小时。在减压下除去溶剂。将残余物溶于乙醚，过滤出不溶性杂质。在减压下除去溶剂。将残余物溶于甲醇，除去不溶性杂质。在减压下除去溶剂。通过干燥硅胶快速色谱法纯化残余物，使用乙醚: 异己烷的梯度系统(20:80-100:0)洗脱，得到标题化合物。

[MH+] 165.07 ^{1}H NMR (DMSO) : 0.00(s, 9H), 7.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.90 (br s, 1H)

b) 4-乙炔基-1H-吡唑:

用氢氧化锂(0.95g, 0.040mol)在水(10mL)中的溶液处理 4-三甲基甲硅烷基乙炔基-1H-吡唑(6.5g, 0.040mol)在 THF (50mL)中的溶液，保持于室温搅拌 2 天。用乙酸中和反应混合物，在减压下除去溶剂。向残余物中加入水和二氯甲烷。过滤出沉淀，分离水层。用正-丁醇洗涤水层，在减压下蒸发，得到标题化合物。

[MH+] 93.04 ^{1}H NMR (MeOD): 3.30 (s, 1H), 7.70 (br s, 2H).

c) 4-乙基-1H-吡唑

用披钯炭(0.074g, 10% wt)处理 4-乙炔基-1H-吡唑(0.74g, 0.008mol)在乙醇(40mL)中的溶液。将反应混合物氢化 18 小时，然后过滤出催化剂，在减压下蒸发滤液，得到标题化合物。

[MH+] 97.07 ^{1}H NMR (MeOD) : 1.20 (t, 3H), 2.55 (q, 2H), 7.40 (s, 2H).

中间体 CB

4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-1H-吡唑

a)(1H-吡唑-4-基)-甲醇

在氩气环境中将4-吡唑甲酸乙酯(10g, 71.40mmol)加入烘干的烧瓶中。加入无水THF (100mL)，随后滴加氢化铝锂(1M在THF中的溶液，100mL, 100mmol)。一旦添加完成，将反应混合物于50℃搅拌。4小时后通过NMR显示反应完全。用冰浴冷却反应混合物，用水(3.8mL)、然后用15%氢氧化钠(3.8mL)、最后再用水(11.4mL)使反应混合物淬灭。在真空中除去溶剂，将固体加入索氏提取器。通过该系统使THF回流24小时。在真空中除去溶剂，得到标题化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 2H), 4.55(s, 2H).

b) 4-(叔丁基-二苯基-甲硅烷氧基甲基)-1H-吡唑

在氩气环境中将(1H-吡唑-4-基)-甲醇(0.55g, 5.61mmol)和咪唑(0.953g, 14.00mmol)加入烘干的烧瓶中。加入干DMF (2.2mL)，随后加入叔丁基二苯基甲硅烷基氯(1.85g, 6.73mmol)。于室温搅拌反应混合物。在18小时后通过TLC显示反应完全。使反应混合物在二氯甲烷(50mL)与水(50mL)之间分配。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层，用$MgSO_4$干燥，过滤，在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法(二氧化硅，乙酸乙酯/异己烷 1:8)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz); 7.70(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.40(m, 6H), 4.75(s, 2H), 1.10(s, 9H).

中间体CC

5-乙基-2H-四唑

a) 5-乙烯基-2H-四唑:

通过C. Arnold, Jr和D. N. Thatcher *J. Org. Chem.* 1969, 34, 1141的方法，由丙烯腈、叠氮化钠和氯化铝制得该化合物。^{1}H nmr ($CDCl_3$, 400 MHz): 6.95 (d的d, 1H), 6.45 (d的d, 1H), 5.95 (d的d, 1H).

b) 5-乙基-2H-四唑:

将5-乙烯基-2H-四唑(1.20g, 12.50mmol)溶于甲醇(75mL)，通过添加催化量10%披钯炭和将溶液放置在H_2气环境中使该化合物氢化。1小时后通

过 TLC 显示反应完全。过滤出催化剂，在真空中除去溶剂，得到标题化合物。^{1}H nmr (丙酮-d_6, 400 MHz): 3.00 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

中间体 CD

2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺

a) 7,8-二氢-6H-咪唑并[l,5-c]嘧啶-5-酮

通过 Rahul Jain 和 Louis A. Cohen Tetrahedron 1996，52，5363 的方法由组胺制得该化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.15(s, 1H), 6.85(s, 1H), 3.50(t, 2H), 3.00(t, 2H).

b) 2-乙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-鎓碘化物:

将 7,8-二氢-6H-咪唑并[l,5-c]嘧啶-5-酮(1.00g, 7.30mmol)和乙基碘(3.42g, 21.90mmol)加入 10-20mL 微波小瓶中。加入乙腈(10mL)，使用微波照射将反应混合物加热至 120℃。1 小时后通过 NMR 显示反应完全。过滤出结晶物质，用冰冷的乙腈洗涤，得到标题化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 4.35(q, 2H), 3.65(t, 2H), 3.15 (t, 2H), 1.60 (t, 3H).

c) 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺

通过 Rahul Jain 和 Louis A. Cohen Tetrahedron 1996，52，5363 的方法由 2-乙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-c]嘧啶-2-鎓碘化物制得标题化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 7.60(s, 1H), 6.95(s, 1H), 4.00(q, 2H), 2.90(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.45(t, 3H).

中间体 DA

6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯

在氩气环境中将 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯盐酸盐(使用国际专利申请 WO 01/94368 中所述的方法制备)(18.2g, 40.9mmol)加入烘干的烧瓶。向反应混合物中加入无水 $CHCl_3$ (250mL)和 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(50mL)。将反应混合物回流 1 小时。使反应混合物冷却

和在真空中除去溶剂。将所得固体加入 MeOH(200mL)中，过滤，用 MeOH(2 x 200mL)洗涤白色固体。将固体混悬于水中，超声处理 30 分钟，过滤，用水(100mL)、MeOH(2 × 100mL)洗涤，在真空烘箱内干燥，得到标题化合物。

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz); 8.30(m, 1H), 8.50(m, 1H) 7.45-7.20(m, 10H), 4.80-4.55(m, 2H), 4.20(m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.4 (s, 2H).

中间体 DB

6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-((1R,4S)-4-羟基-环戊-2-烯基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯

在氩气环境中将 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(中间体 DA)(10.8g, 289mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水四氢呋喃(200mL)和无水二甲亚砜(5mL)，用冰浴冷却混悬液。然后缓慢加入 95%氢化钠(0.69g, 28.9mmol)，将溶液于室温搅拌 30 分钟。在氩气环境中将(1S,4R)-顺式 4-乙酰氧基-2-环戊烯-1-醇(3.9g, 27.5mmol)、三苯膦(108g, 4.13mmol)和四(三苯膦)钯(0)(1.27g, 1.38mmol)加入烘干的烧瓶中。加入脱氧的无水四氢呋喃(20mL)，于室温搅拌 30 分钟。将溶液通过注射器加入到阴离子溶液中，然后在 50℃下搅拌 6 小时。使反应混合物冷却，在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法(二氧化硅，0%-10%在 DCM 中的 MeOH)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz); 8.15 (s, 1H), 7.40-7.15(m, 10H), 6.30(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.60(m, 1H), 5.50(m, 1H), 4.85(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.30(m 2H), 4.00(s, 2H), 2.65 (s,3 H).

中间体 DC

6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-((1R,4S)-4-乙氧羰基氧基环戊-2-烯基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯

通过与碳酸(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯基酯乙基酯(中间体 AA3)类似的方法，通过用 6-(2,2-二苯基-乙基氨

基)-9-((1R,4S)-4-羟基-环戊-2-烯基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯代替(1S,4R)-4-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊-2-烯醇(步骤 2)制得该化合物。MS (ES+) m/e 528.3 (MH^+)。

中间体 E

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺

将 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(361mg, 0.63mmol)溶于乙基-1,2-二胺(3.8g, 63.4mmol)。将反应混合物在 105℃下加热 1.5 小时。在真空中还原反应混合物。通过快速柱色谱法纯化粗产物(C18，0% MeCN 至 100% MeCN 水溶液+0.1%三氟乙酸作为梯度)。使标题化合物的三氟乙酸盐在 NaOH 水溶液与二氯甲烷之间分配。用 $MgSO_4$ 干燥有机层，过滤，在真空中减少溶剂，得到标题化合物。(MH^+598.39)。

中间体 EA

吡啶-4-基-氨基甲酸苯基酯

将 4-氨基吡啶(500mg, 5.3mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(685mg, 5.3mmol)溶于二氯甲烷(5mL)。向反应混合物中加入氯甲酸苯基酯(830mg, 5.3mmol)。将反应混合物于室温搅拌 72 小时。使反应混合物在二氯甲烷与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。用二氯甲烷(×2)洗涤水层。合并有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。

中间体 EB

(R)-[1,3']联吡咯烷

a)(R)-1'-苄基-[1,3']联吡咯烷:

用(R)-(1)-苄基-3-氨基-吡咯烷(10g, 0.057mol)逐滴处理 2,5-二甲氧基四氢呋喃(19.11mL, 0.147mol)和 6 M 硫酸(37.2mL)在 THF (200mL)中的冰冷溶液。同时加入在 THF (150mL)中的 6M 硫酸(37.2mL)和硼氢化钠颗粒

(8.62g, 0.227mol)，确保温度保持低于 10℃。将反应混合物温热至室温，加入水(10mL)以帮助硼氢化钠颗粒溶解。于室温搅拌 12 天后，通过使用冰浴冷却该混合物，加入水(500mL)。通过添加氢氧化钠沉淀碱化该溶液(pH<10)，然后在真空中过滤。用乙醚和二氯甲烷萃取滤液，合并有机部分，在真空中浓缩。将粗残余物在乙醚中超声处理，在真空中过滤。再次在真空中减少滤液，将所得粗品溶于乙腈(8mL)。通过反相柱色谱法纯化后，获得标题化合物(Isolute™ C18， 0%MeCN-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)。

b)(R)-[1,3']联吡咯烷:

用氢氧化钯/炭(0.1 g)处理在氩气环境中的(R)-1'-苄基-[1,3']联吡咯烷(0.517g, 2.24mmol)在甲醇(25mL)中的溶液。将反应混合物放入氢气环境中，于室温搅拌过夜，然后通过 celite™过滤材料过滤。在真空中浓缩滤液，得到标题化合物，为深橙色油状物。

中间体 EC

1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲

a) 1,3-双-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲:

用 CDI(2.3g, 14.2mmol)处理含有(R)-1-苄基-吡咯烷-3-基胺(5.0g, 28.4mmol)在 DCM(10mL)中的溶液，将反应混合物于室温搅拌 48 小时。在真空中除去溶剂，将所得残余物溶于乙酸乙酯。用水、随后用盐水洗涤该部分，干燥($MgSO_4$)，在真空中浓缩，得到标题化合物，为淡橙色固体。

b) 1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲:

向在氩气环境中的 1,3-双-((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲(5.34g, 14.1mmol)在乙醇(80mL)中的溶液中加入氢氧化钯/炭(1.07 g)。用氩气净化反应混合物，放入氢气环境中 2 天，此后过滤该混合物，用乙醇洗涤催化剂。合并有机部分，在真空中浓缩，得到标题化合物，为白色固体。

中间体 ED

3-异氰酸根合(=isocyanato)-苯磺酰胺

向剧烈搅拌的 3-氨基苯磺酰胺(1g, 5.8mmol)在干 1,4-二噁烷(25mL)中的溶液中加入氯甲酸三氯甲基酯(1.72g, 8.7mmol)，将反应混合物加热至回流达 3 小时。在真空中除去溶剂，得到标题化合物，未经进一步纯化使用。

中间体 EE

4-异氰酸根合苯磺酰胺

使用与 3-异氰酸根合-苯磺酰胺(中间体 ED)类似的方法，通过用 4-氨基苯磺酰胺代替 3-氨基苯磺酰胺由 4-氨基苯磺酰胺制得该化合物。

中间体 FB

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2.2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

a) ((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯:

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-{2-哌啶-1-基-乙基氨基}-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯代替反式-1,4-二氨基环己烷由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA7)制得该化合物。

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-{(R)-3-氨基-吡咯烷-1-基}-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇:

将{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯(第一步 a)溶于甲醇(2mL)。加入在 1,4-二噁烷(15mL)中的(4 M) HCl，将反应混合物于室温搅拌过夜。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™C18，

0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)。使该化合物在 DCM 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 596.38 (MH^+)。

中间体 FC

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

a) ((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯:

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯代替反式-1,4-二氨基环己烷由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇:

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FB，第二步 b)类似的方法，由((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯(步骤 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 595.40 (MH^+)。

最终化合物的制备

式 I 化合物如下表所示。下文描述了这类化合物的制备方法。该表还显示了质谱 MH^+(ESMS)数据。除了实施例 39 和 55 为游离形式以外，实施例均以三氟乙酸盐形式制得。

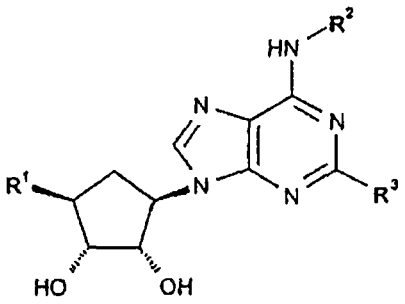
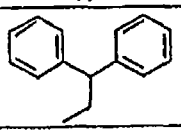
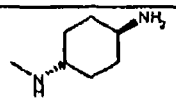
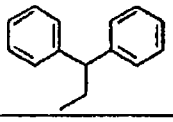
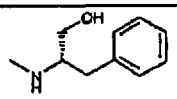
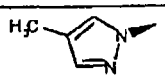
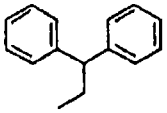
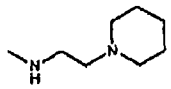
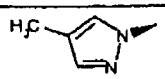
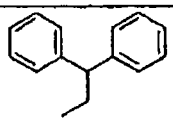
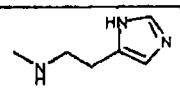
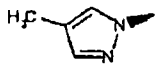
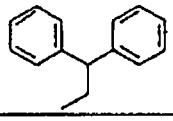
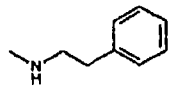
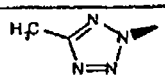
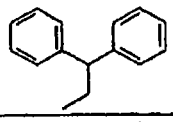
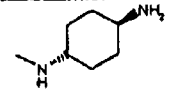
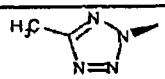
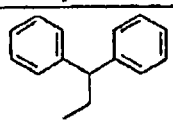
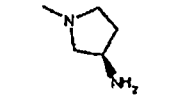
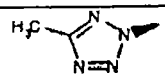
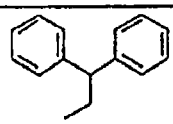
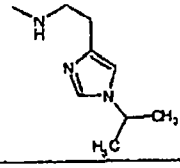
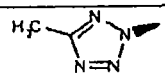
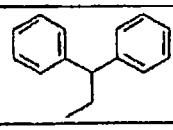
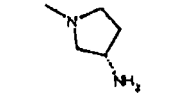
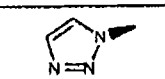
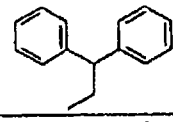
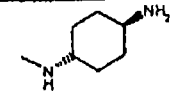
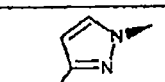
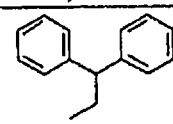
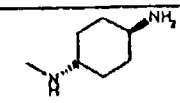
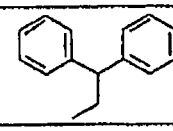
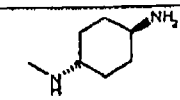
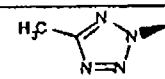
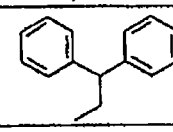
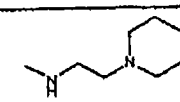
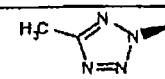
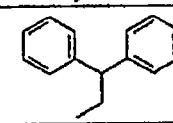
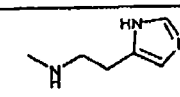
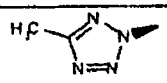
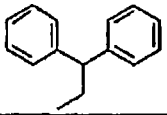
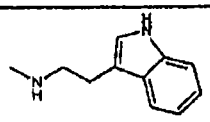
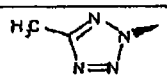
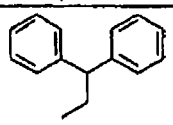
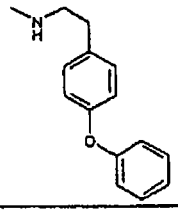
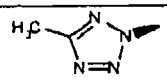
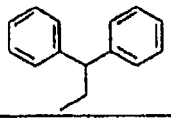
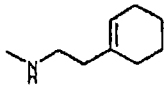
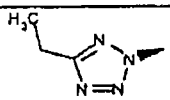
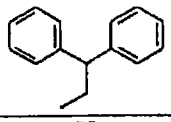
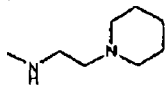
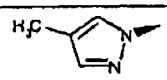
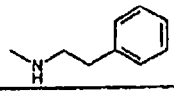
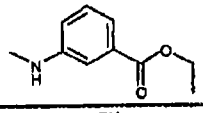
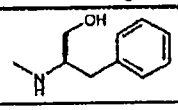
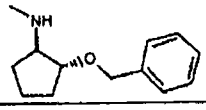
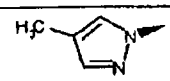
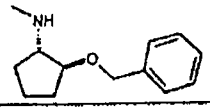
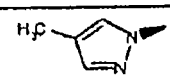
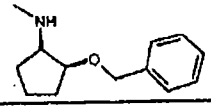
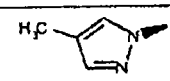
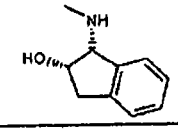
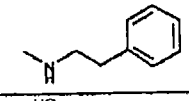
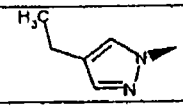
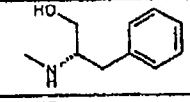
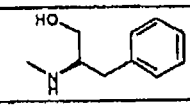
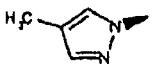
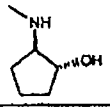
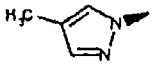
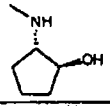
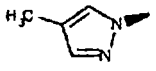
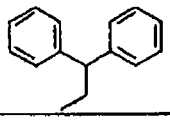
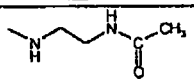
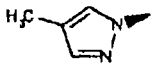
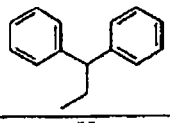
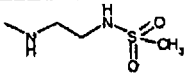
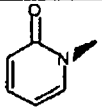
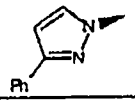
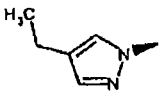
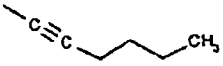
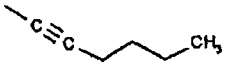
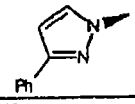
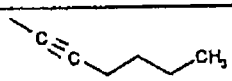
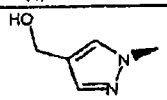
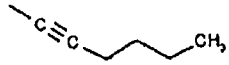
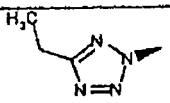
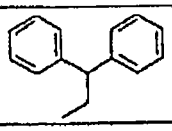
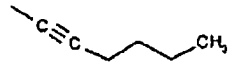
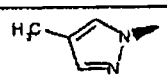
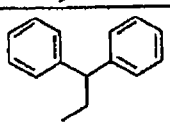
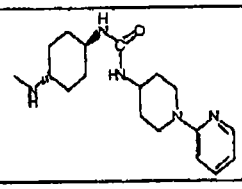


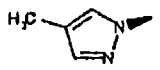
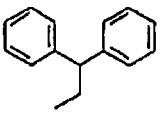
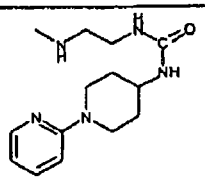
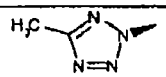
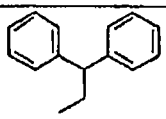
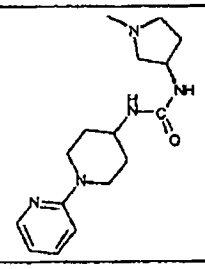
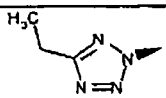
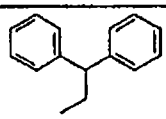
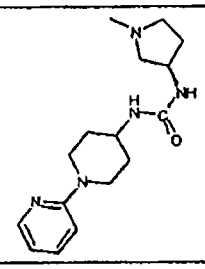
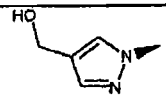
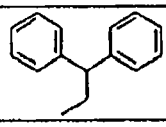
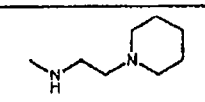
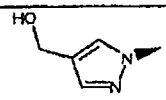
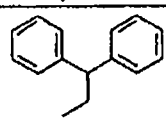
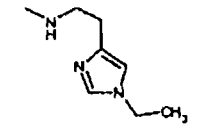
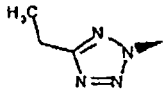
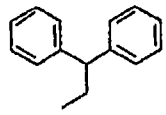
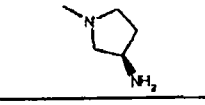
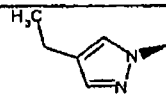
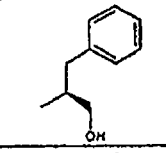
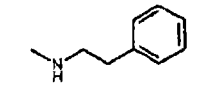
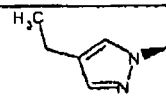
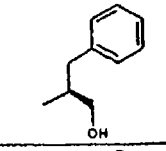
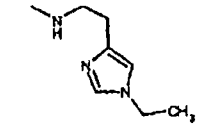
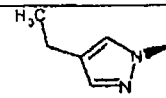
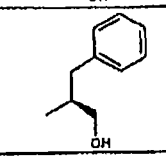
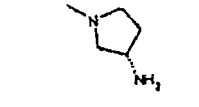
表 4

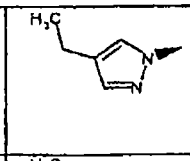
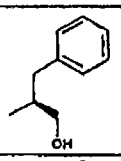
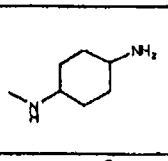
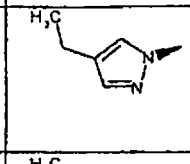
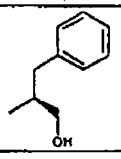
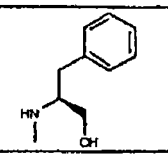
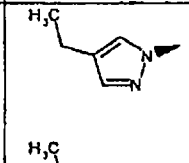
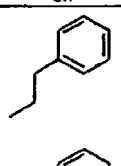
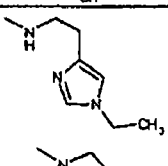
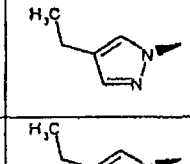
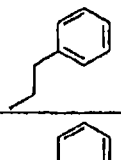
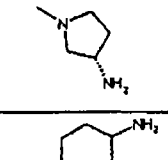
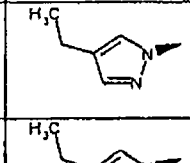
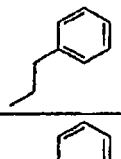
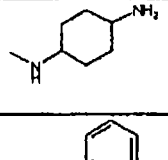
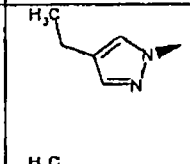
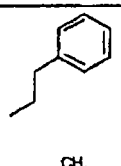
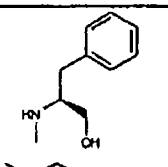
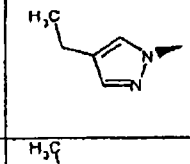
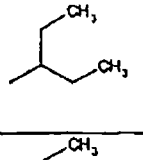
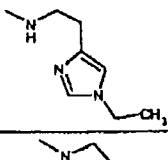
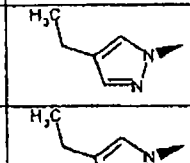
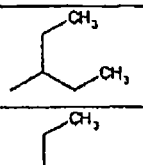
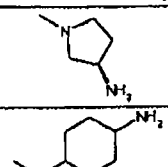
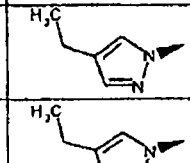
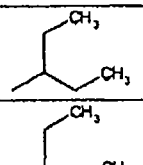
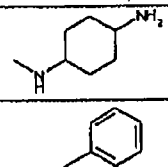
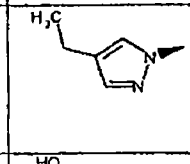
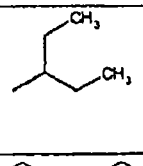
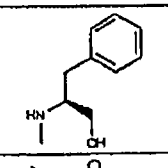
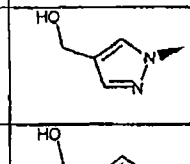
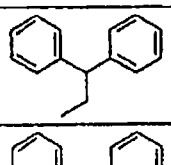
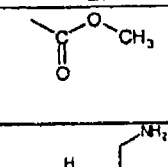
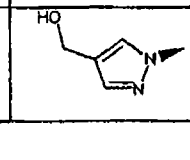
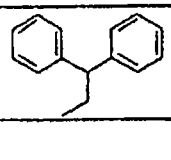
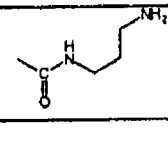
实施例	R1	R2	R3	MH+
1				608.39

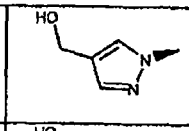
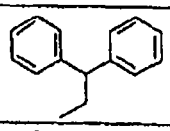
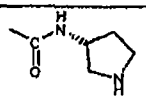
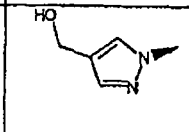
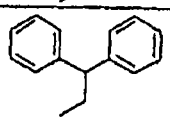
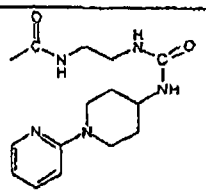
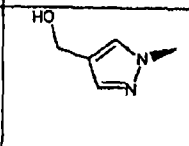
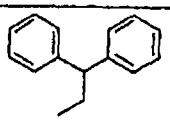
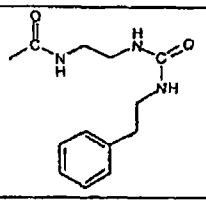
2				645.37
3				622.37
4				605.35
5				615.35
6				610.34
7				582.28
8				649.13
9				582.25
10				595.34
11				608.33
12				594.37
13				624.22
14				607.19

15				656.37
16				709.41
17				621.40
18				638.22
19		H		435.19
20		H		479.23
21		H		465.27
22		H		505.26
23		H		505.27
24		H		505.28
25		H		463.25
26		H		449.22
27		H		479.25
28		H		451.25

29		H		415.23
30		H		415.22
31				596.33
32				632.33
33		H	Cl	350.13
34		H	Cl	363
35		H	Cl	412
36		H		396.23
37		H		410.27
38		H		382.23
39		H		458
40		H		412.26
41				592.28
42				811.5

43				757
44				785.59
45				799.59
46				638.5
47				649.46
48				596.42
49				583.4
50				601.4
51				548.4

52				576.4
53				613.4
54				571.4
55				518.3
56				546.4
57				583.4
58				537.4
59				484.4
60				512.4
61				549.4
62				536.4
63				306.84 (MH+/2)

64				624.42
65				401.32 (MH+/2)
66				745.55

实施例 1

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA1)(0.25g, 0.47mmol)和反式-1,4-二氨基环己烷(0.27g, 2.36mmol)加入含无水 DMSO(2mL)的烧瓶中。在 120℃下搅拌反应混合物。在 48 小时后通过 LCMS 显示反应完全。使反应混合物冷却，通过反相柱色谱法(Isolute™ C18, 0-100%乙腈在水中的溶液-0.1% TFA)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 608 (MH^+)。

实施例 2-12

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 1)类似的方法，通过用适宜的胺代替反式 1,4-二氨基环己烷由表 2 中所示的中间体制备这些化合物，即：

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 2);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 3);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(3H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-

嘌呤-9-基}-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 4);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-苯乙基氨基-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 5);
(1R,2S,3R,5S)-3-{2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 6);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 7);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 8);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-((S)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 9);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-[1,2,3]三唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(实施例 10);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(3-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 11);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-吡唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(实施例 12);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 13);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 14);
(1R,2S,3R,5S)-3-(6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基)-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 15);
(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(4-苯氧基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 16);
(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-环己-1-烯基-乙基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 17);
(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤

-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 18)。

实施例 19

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-苯乙基氨基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB1)(0.04g, 69.5μmol)和苯乙胺(0.042g, 350μmol)加入 0.5-2.5mL 微波小瓶中。加入二氯苯(0.5mL),使用微波照射将反应混合物加热至 240℃。1 小时后通过 LCMS 显示反应完全。在真空中除去溶剂,通过反相柱色谱法纯化后,获得标题化合物(Isolute™ C18, 0-100%乙腈在水中的溶液-0.1 % TFA)。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.20(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.30-7.15(m, 6H), 4.85(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.35(m, 1H), 3.75(m, 2H), 2.95(t, 2H), 2.80(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.05 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 435 (MH^+).

实施例 20-28

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-苯乙基氨基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 13)类似的方法,通过用适宜的胺代替苯乙胺由表 2 中所示的中间体制得这些化合物,即:

3-(6-氨基-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-9H-嘌呤-2-基氨基)-苯甲酸乙酯(实施例 20);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基]-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 21);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2R)-2-苄氧基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 22);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1S,2S)-2-苄氧基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 23);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2S)-2-苄氧基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 24);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2S)-2-羟基-茚满-1-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 25);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-氨基-2-苯乙基氨基-嘌呤-9-基}-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 26);

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-氨基-2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基}-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇 DB(实施例 27);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-吡唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(实施例 28)。

实施例 29

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2R)-2-羟基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2R)-2-苄氧基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 22)(0.060g, 0.10mmol)溶于甲醇(2mL)，通过添加催化量的 20%氢氧化钯/炭和将溶液放置在 H_2 环境中使该化合物脱保护。18 小时后通过 LCMS 显示反应完全。过滤出催化剂，在真空中除去溶剂，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 415 (MH^+)。

实施例 30

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1S,2S)-2-羟基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1R,2R)-2-羟基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 29)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[6-氨基-2-((1S,2S)-2-苄氧基-环戊基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 23)制得标题化合物。MS (ES+) m/e 415 (MH^+)。

实施例 31

N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二

苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-乙基}-乙酰胺三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-氨基-乙基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(0.020g, 36μmol)溶于无水 THF (1mL)。加入二异丙基乙胺(0.023g, 180μmol)，随后加入乙酰氯(0.002g, 36μmol)。于室温搅拌反应混合物。1 小时后通过 LCMS 显示反应完全。在真空中除去溶剂，通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100%乙腈在水中的溶液-0.1 % TFA)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 596 (MH^+)。

实施例 32

N-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-乙基}-甲磺酰胺

使用与实施例 31 类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-氨基-乙基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇和甲磺酰氯制得标题化合物。MS (ES+) m/e 632 (MH^+)。

实施例 33

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB1)(0.020g, 35μmol)溶于 TFA(200μL)。于室温搅拌反应混合物。2 小时后通过 LCMS 显示反应完全。在真空中除去溶剂，通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100%乙腈在水中的溶液-0.1 % TFA)纯化后，获得标题化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.50(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.95(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.65(m, 1H), 4.30(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.15 (s, 3H), MS (ES+) *m/e* 350 (MH^+).

实施例 34 和 35

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 33)类似的方法，由中间体 BB1、

BB3-BB5(表 2)制得这些化合物，即：

1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-2,3-二羟基-环戊基]-1H-吡啶-2-酮(实施例 34)；和

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(3-苯基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 35)。

实施例 36

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

a) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

将(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-氯-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BB1)(0.1g, 0.17mmol)、1-己炔(0.42g, 1.70mmol)、碘化铜(I)(0.008g, 43μmol)、二氯双(三苯膦)钯(II)(0.031g, 43μmol)、三苯膦(0.023g, 86μmol)、二乙胺(1mL)和 DMF (0.5mL)加入 0.5-2.5mL 微波小瓶中。使用微波照射将反应混合物加热至 120℃。1 小时后通过 LCMS 显示反应完全。使反应混合物在二氯甲烷(20mL)与 2M HCl (20mL)之间分配。用饱和 $NaHCO_3$(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化后，获得标题化合物(二氧化硅，二氯甲烷/甲醇 25:1)。MS (ES+) m/e 622 (MH^+)。

b) (1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐：

使用与实施例 44 类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(步骤 1)制得标题化合物。

^{1}H nmr (MeOD, 400 MHz); 8.60(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.70(m, 2H), 4.25(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.45(t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.00(t, 3H), MS (ES+) *m/e* 396 (MH^+).

实施例 37-40

使用与((1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 36)类似的方法，由中间体 BB1、BB2、BB4-BB7(表 2)制得这些化合物，即：

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 37);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-吡唑-1-基-环戊烷-1,2-二醇(实施例 38);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(3-苯基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 39);

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-氨基-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 40)。

实施例 41

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[双-(4-甲氧基-苯基)-甲基]-氨基}-2-己-1-炔基-嘌呤-9-基)-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 36，步骤 1)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA6)制得该化合物。

实施例 42

1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2]3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-

嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例1)(0.020g, 0.028mmol)溶于 DCM(2mL)。加入甲苯(2mL)和 ^{i}PrOH(1mL)，随后加入 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺(使用国际专利申请 WO 01/94368 中所述的方法制备)(0.03mmol 的 0.1 M 在 DCM 中的溶液)。通过真空除去二氯甲烷，于室温搅拌反应混合物。48 小时后通过 LCMS 显示反应完全。在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法获得标题化合物(Isolute™ C18，0-100%乙腈在水中的溶液-0.1 % TFA)。MS (ES+) m/e 811.5 (MH^+)。

实施例 43

1-(2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-乙基-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐

使用与实施例 43 类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(2-氨基-乙基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐制得该化合物。MS (ES+) m/e 757.4 (MH^+)。

实施例 44

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲

使用与实施例 42 类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 7)制得该化合物。

实施例 45

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲

使用与实施例 42 类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(如下文所述的实施例 49)制得该化合物。

实施例 46

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA7)(0.020g, 37μmol)，1-(2-氨基-乙基)哌啶(0.047g, 370μmol)和碘化钠(0.0055g, 37μmol)加入 0.5-2.5mL 微波小瓶中。加入乙腈(0.25mL)和 NMP(0.25mL)，使用微波照射将反应混合物加热至 200℃达 1 小时。通过反相柱色谱法纯化后，获得标题化合物(Isolute™ C18，0-100%乙腈在水中的溶液-0.1 % TFA)。MS (ES+) m/e 638 (MH^+)。

实施例 47-61

使用与((1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用适宜的胺代替 1-(2-氨基乙基)哌啶由表 2 中所示的中间体制得这些化合物，即：

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 47)；

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)；

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-乙基-吡唑-1-基)-5-[6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-2-苯乙基氨基-嘌呤-9-基]-环戊烷-1,2-二醇(实施例 49)；

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 50)；

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-乙基-吡唑-1-基)-5-[6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊烷-1,2-二醇(实施例 51);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 52);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2,6-双-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 53);

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-6-苯乙基氨基-嘌呤-9-基}-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 54);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-乙基-吡唑-1-基)-5-[6-苯乙基氨基-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊烷-1,2-二醇(实施例 55);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-苯乙基氨基-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 56);

(1S,2R,3S,5R)-3-(4-乙基-吡唑-1-基)-5-[2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基乙基氨基)-6-苯乙基氨基-嘌呤-9-基]-环戊烷-1,2-二醇(实施例 57);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 58);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2((R)-吡咯烷-2-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 59);

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-[4-氨基-环己基氨基]-6-(1-乙基-丙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 60);

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(1-乙基-丙基氨基)-2-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 61)。

实施例 62

9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯

a) 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯:

在氩气环境中将 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-((1R,4S)-4-乙氧羰基氧基-

环戊-2-烯基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(4.91g, 9.3mmol)、(1H-吡唑-4-基)-甲醇(1.0g, 10.2mmol)和 Ph_3P(0.73g, 2.8mmol)溶于脱氧的无水四氢呋喃。向反应混合物中加入 $Pd_2(dba)_3$(0.85g, 0.93mmol)。将反应混合物在 45℃下加热 1 小时。在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法获得标题化合物(二氧化硅，洗脱剂为在 DCM 中的 0% MeOH-3% MeOH)。(MH^+ 536.42)。

b) 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯:

将 6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,4S)-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊-2-烯基]-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(500mg, 0.93mmol)和 4-甲基-吗啉-4-氧化物(218mg, 1.86mmol)溶于四氢呋喃(10mL)。加入 OsO_4(在 H_2O 中 4%)(1.5ml)，将反应混合物于室温搅拌过夜。使反应混合物在 H_2O 与 EtOAc 之间分配。然后用 EtOAc 萃取水层。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，在真空中减少溶剂。通过快速柱色谱法获得标题物质(二氧化硅，洗脱剂为 3%-7%在二氯甲烷中的 MeOH)。(MH^+ 570.36)。

实施例 63 和 64

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)酰胺类似的方法，由 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(实施例 62)制得这些化合物，即:
9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(3-氨基-丙基)-酰胺(实施例 63)；和
9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-{2,2-二苯基-乙基氨基}-9H-嘌呤-2-甲酸(R)-吡咯烷-3-基酰胺(实施例 64)。

实施例 65

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{2-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲

基]-乙基}-酰胺

使用与实施例 42 类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基乙基)-酰胺制得该化合物。

实施例 66

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-{4-羟基甲基-吡唑-1-基}-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[2-(3-苯乙基-脲基)-乙基]-酰胺

使用与实施例 42 类似的方法，通过用咪唑-1-甲酸苯乙基-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺制得该化合物。

其它式 I 化合物如下表 5 所示。下文描述了制备这类化合物的方法。该表还显示了质谱 MH^+(ESMS)数据。实施例如所示的那样作为三氟乙酸盐或游离形式制得。

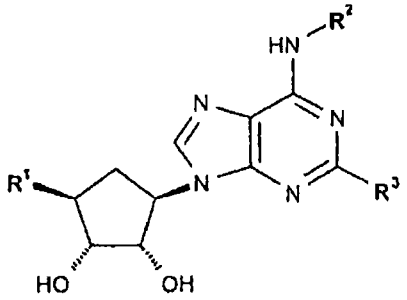
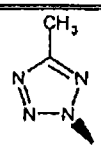
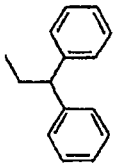
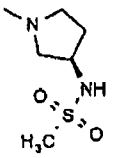
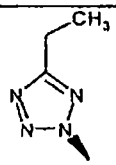
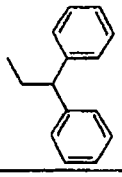
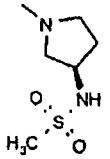
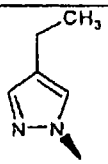
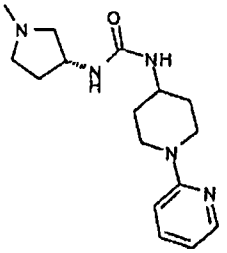
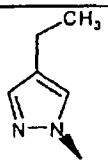
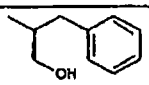
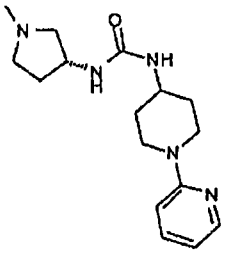
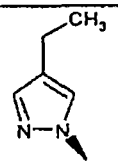
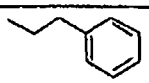
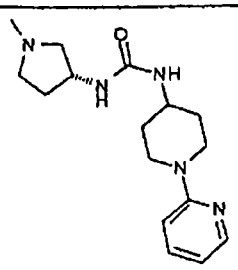
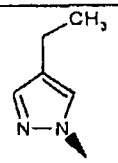
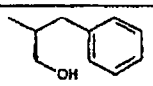
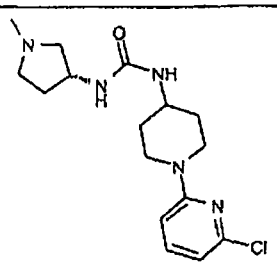
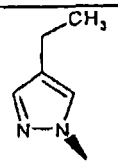
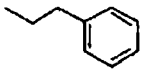
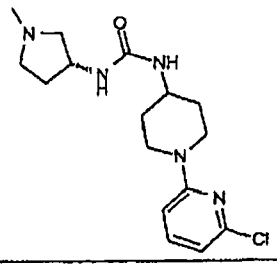
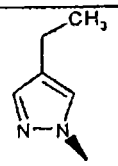
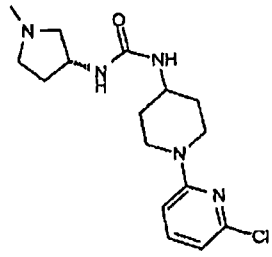
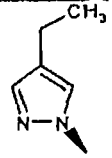
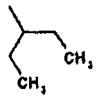
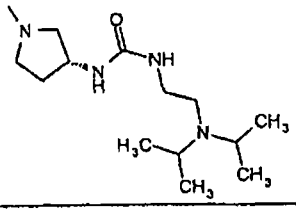
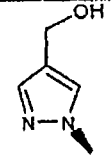
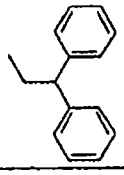
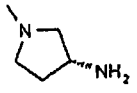
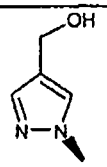
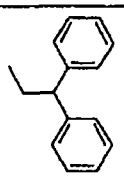
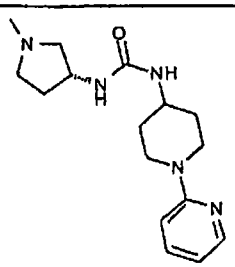
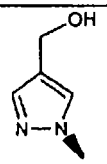
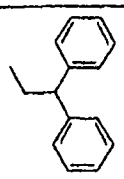
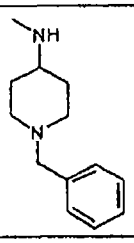
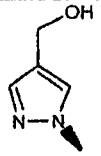
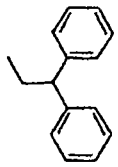
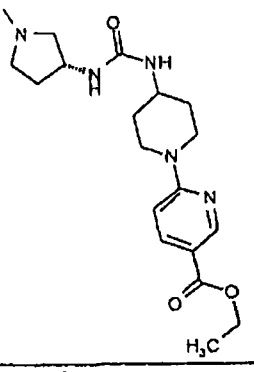
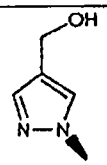
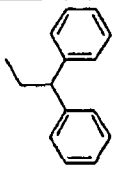
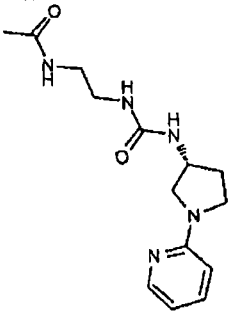
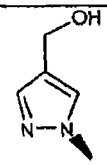
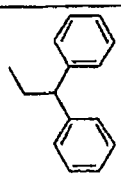
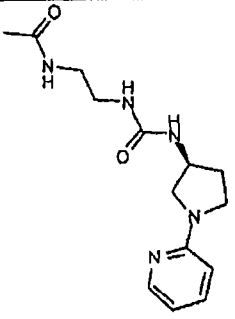
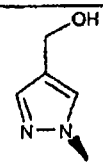
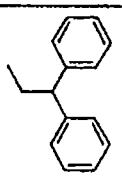
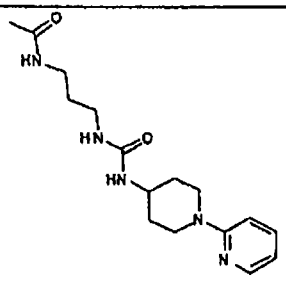
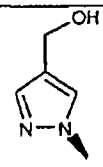
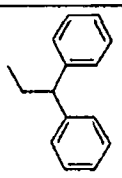
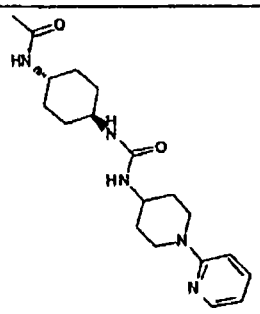
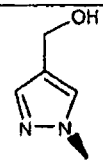
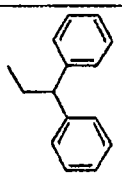
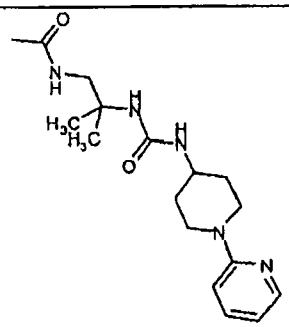
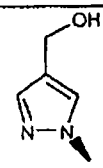
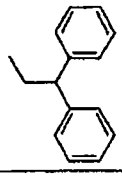
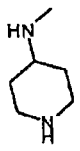
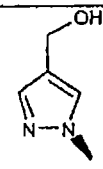
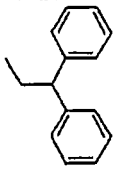
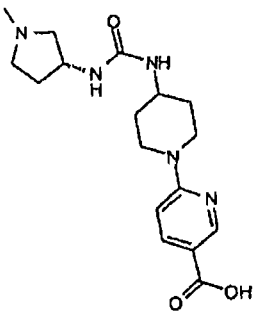


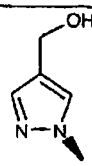
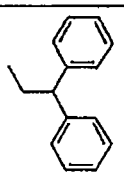
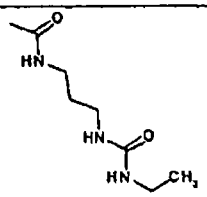
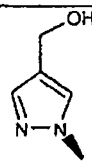
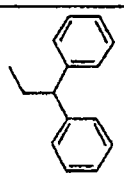
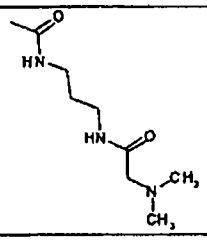
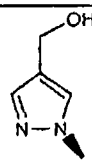
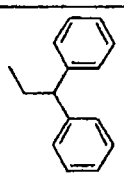
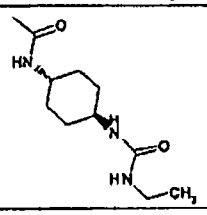
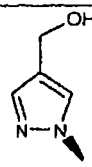
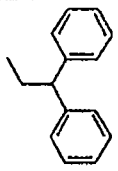
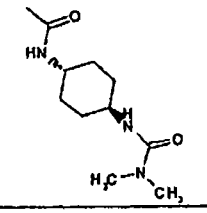
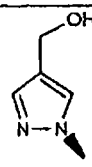
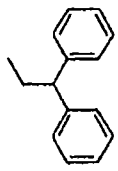
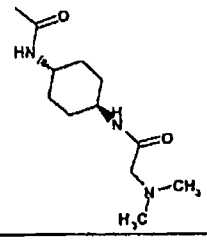
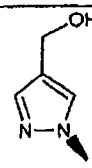
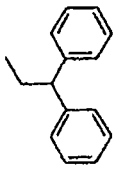
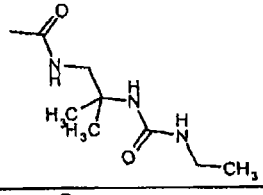
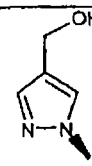
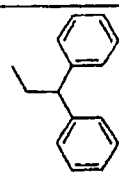
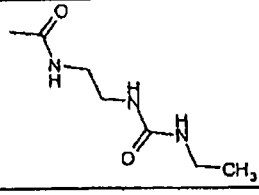
表 5

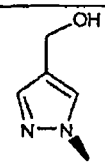
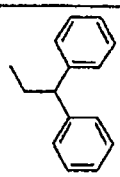
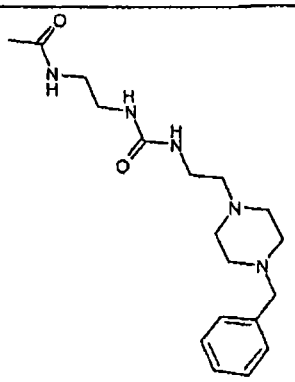
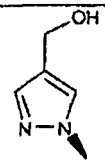
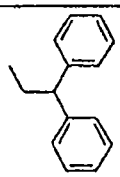
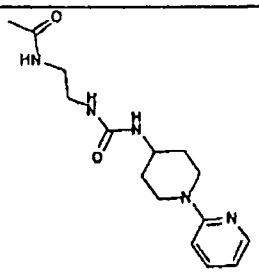
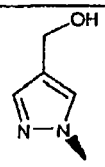
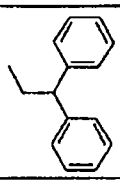
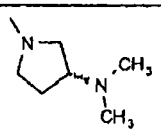
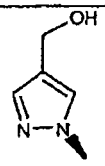
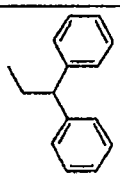
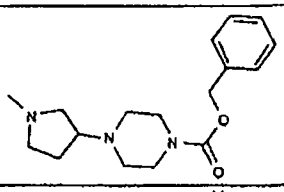
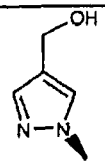
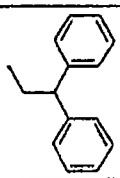
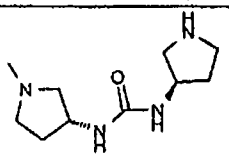
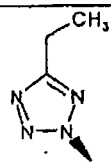
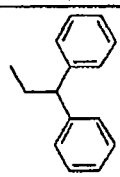
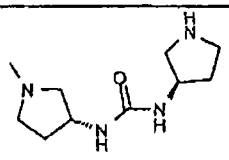
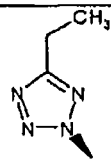
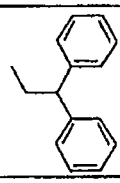
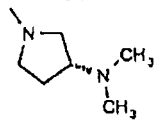
实施例	R¹	R²	R³	MH+或MH+/2*
67				660
68				674
69				344*
70				376*

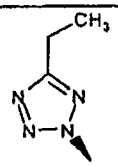
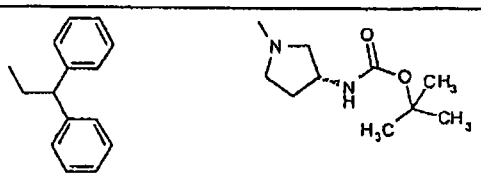
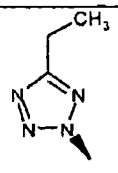
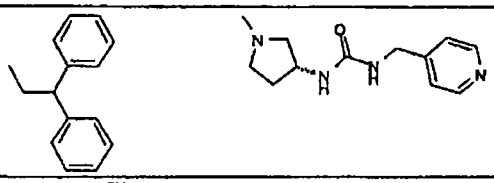
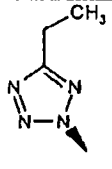
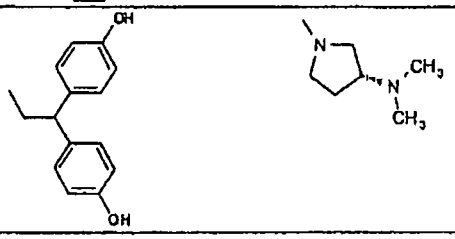
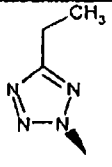
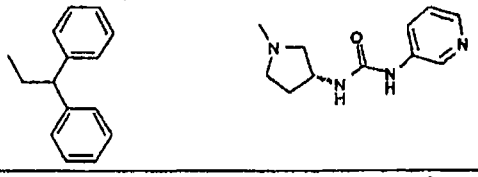
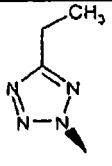
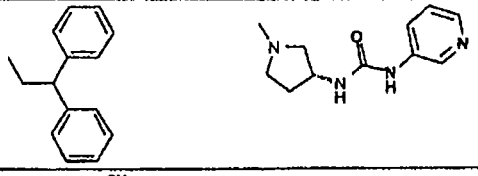
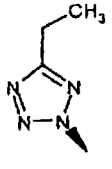
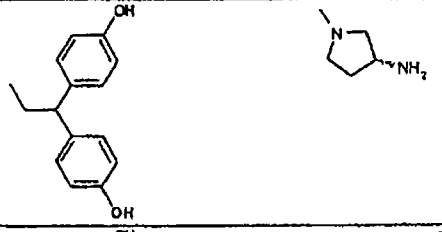
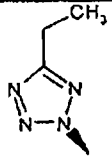
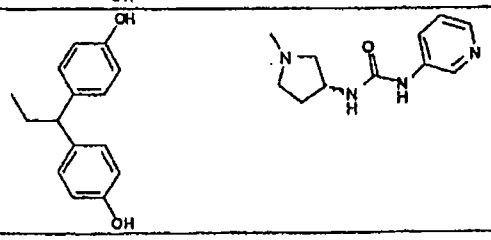
71				361*
72				393*
73				378*
74				361*
75				688
76				596

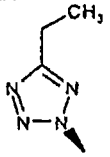
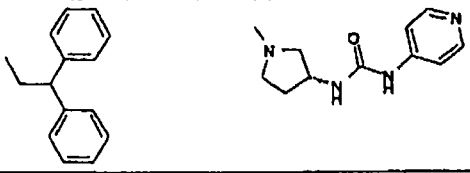
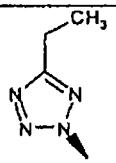
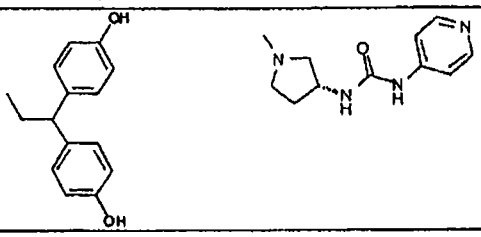
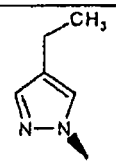
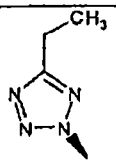
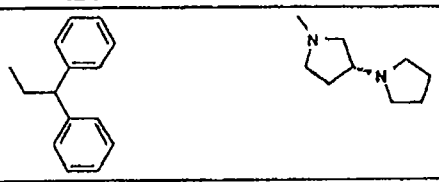
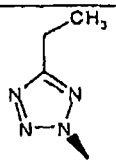
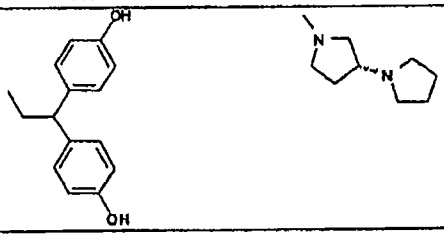
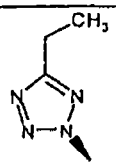
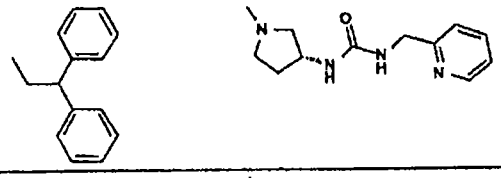
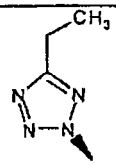
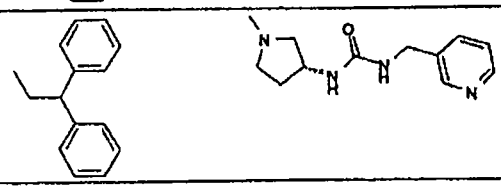
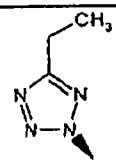
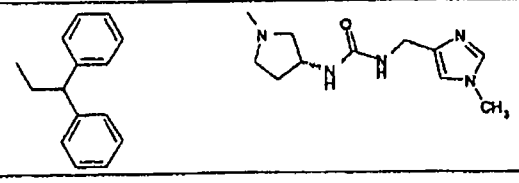
77				400*
78				700
79				436*
80				786
81				394*

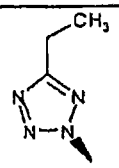
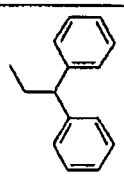
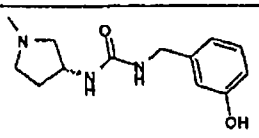
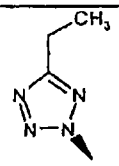
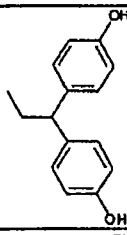
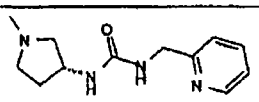
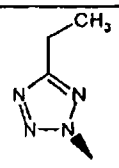
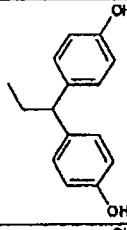
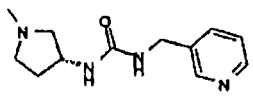
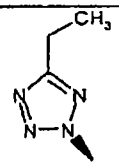
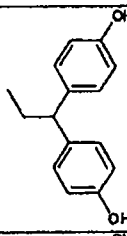
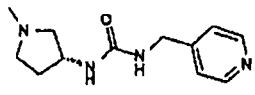
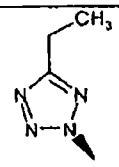
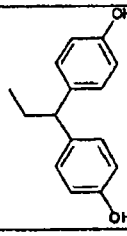
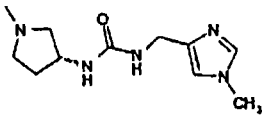
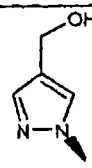
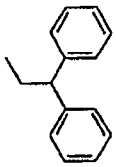
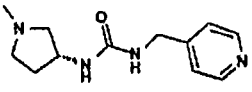
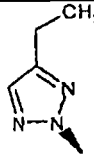
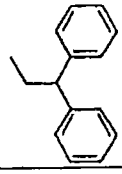
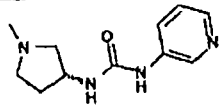
82				815
83				428*
84				829
85				610
86				422*

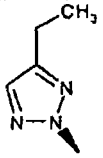
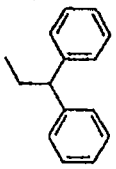
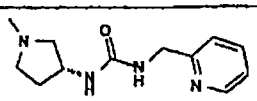
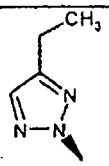
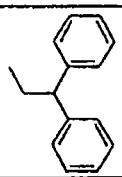
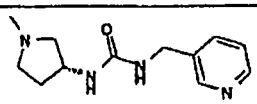
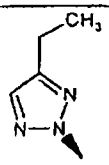
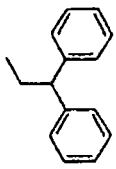
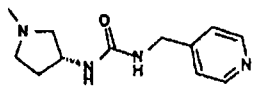
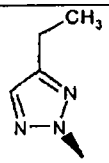
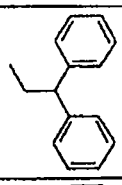
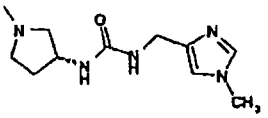
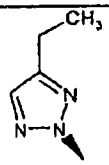
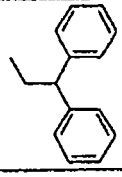
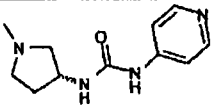
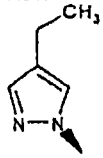
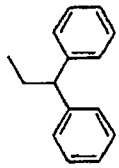
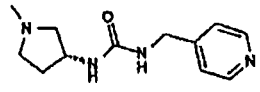
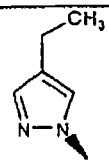
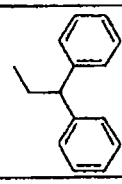
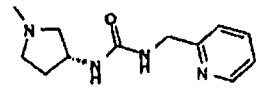
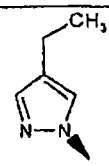
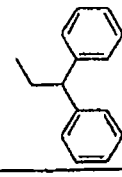
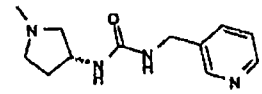
87				682.8
88				-
89				722.9
90				722.9
91				-
92				696.8
93				669.10

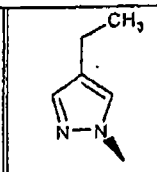
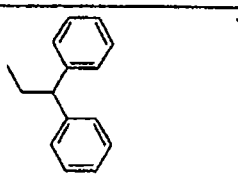
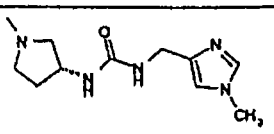
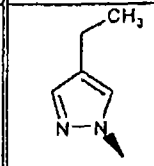
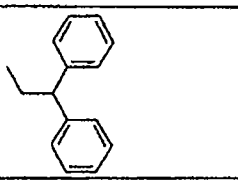
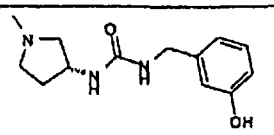
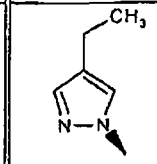
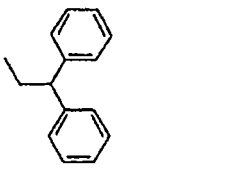
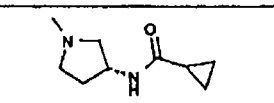
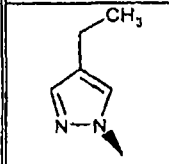
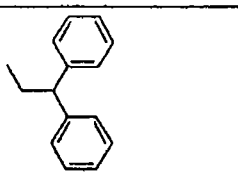
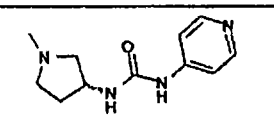
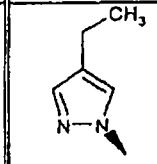
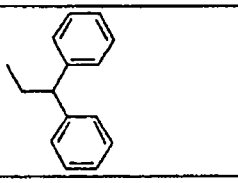
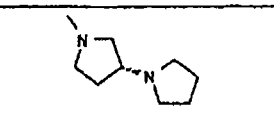
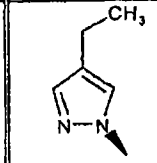
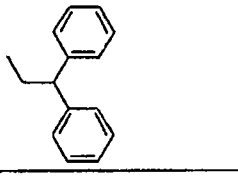
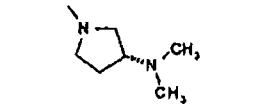
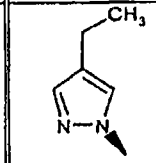
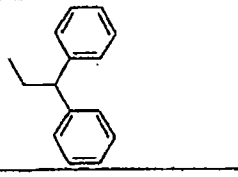
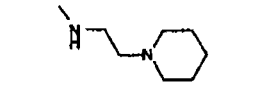
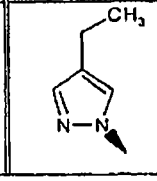
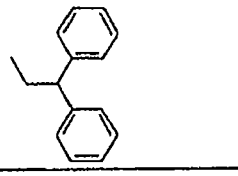
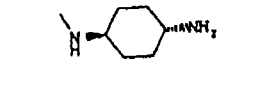
94				422*
95				773
96				624
97				799
98				708
99				708
100				624

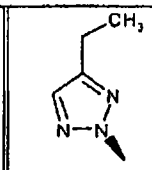
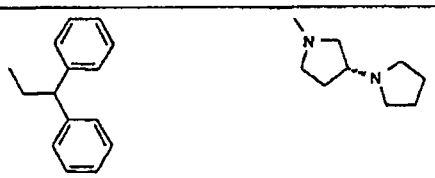
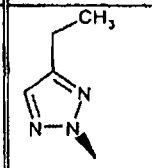
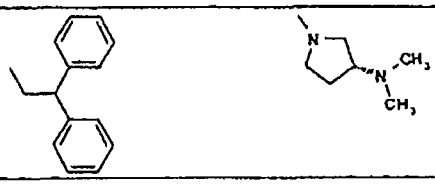
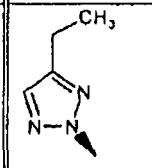
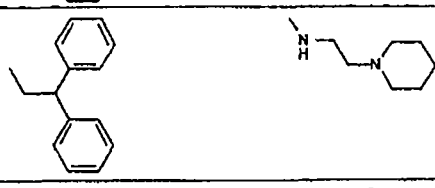
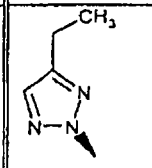
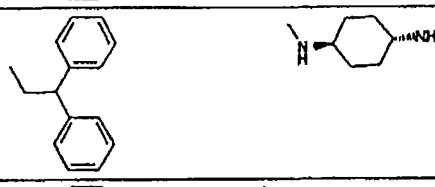
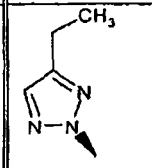
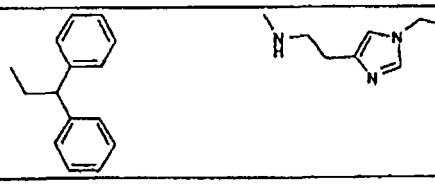
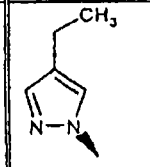
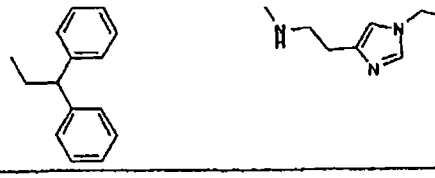
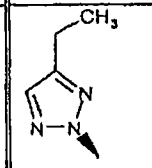
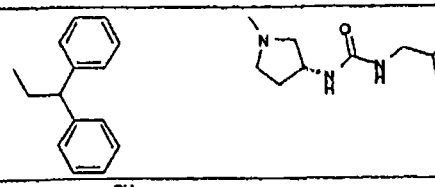
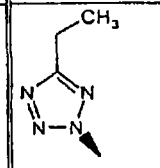
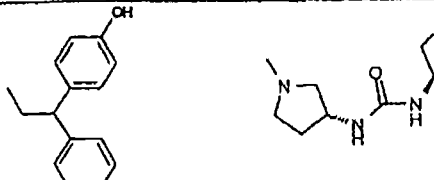
101				696
102				730
103				656
104				716
105				716.5
106				628.3
107				748.4

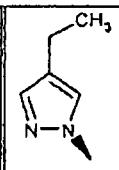
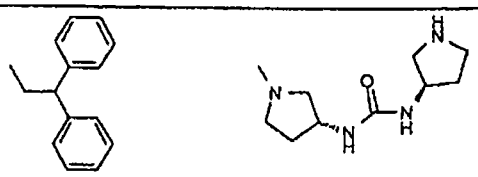
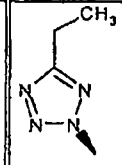
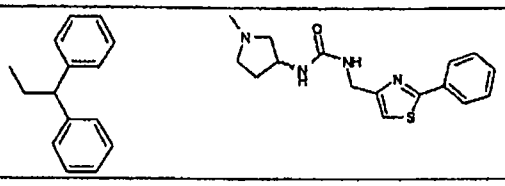
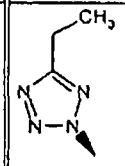
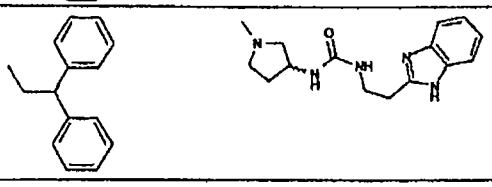
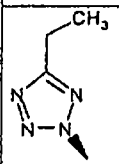
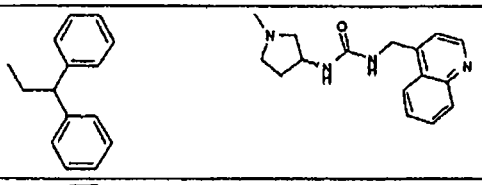
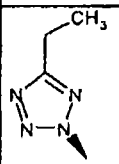
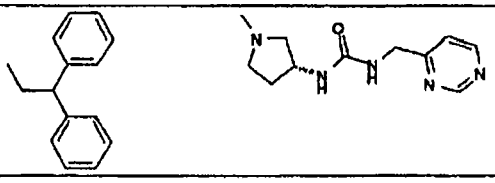
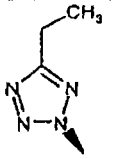
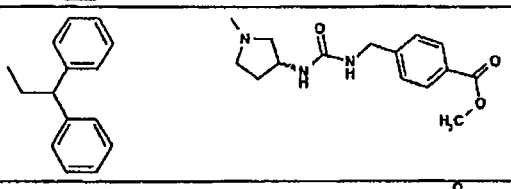
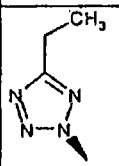
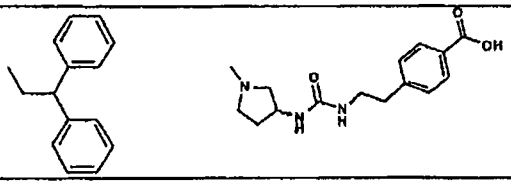
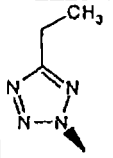
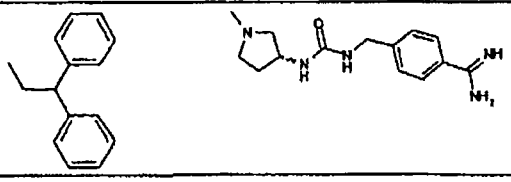
108				716.4
109				748.4
110				594.3
111				650.4
112				682.4
113				730.5
114				730.5
115				733.5

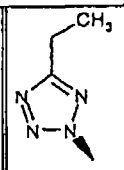
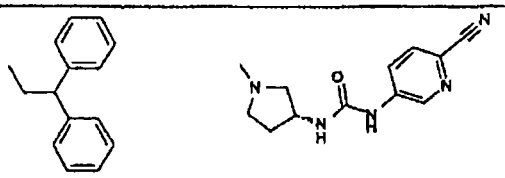
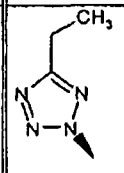
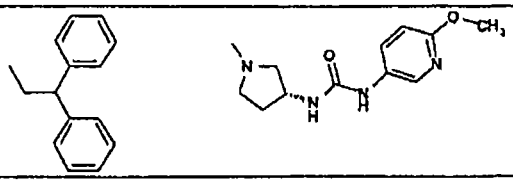
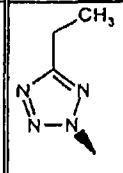
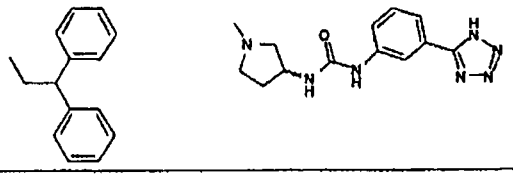
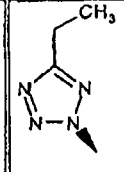
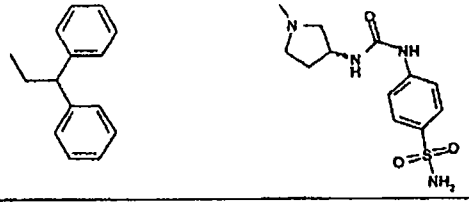
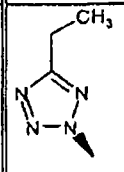
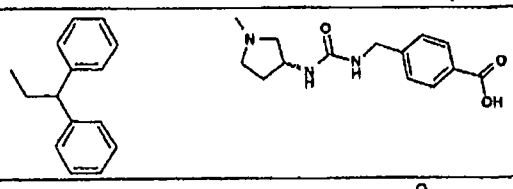
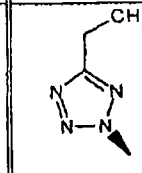
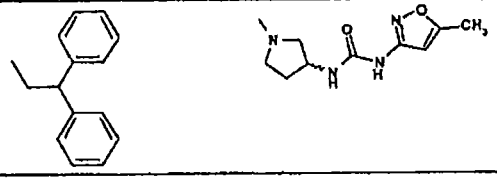
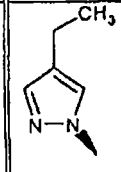
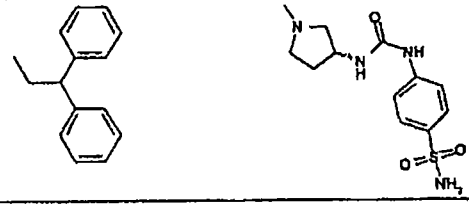
116				745.5
117				762.5
118				762.5
119				762.5
120				765.5
121				730.6
122				715.5

123				729.54
124				729.6
125				729.6
126				732.5
127				715.5
128				728.2
129				728.5
130				728.5

131				731.6
132				743.6
133				662.4
134				714.5
135				648.44
136				622.4
137				636.4
138				622.4

139				649.5
140				623.4
141				637.4
142				623.4
143				648.4
144				647.4
145				744.5
146				740.4

147				706.5
148				812.5
149				783.55
150				780.6
151				731.5
152				787.5
153				787.5
154				771.6

155			741.5
156			746.5
157			783.5
158			795.0
159			774.0
160			720.9
161			792.9

实施例 67

N-{(R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基}-甲磺酰胺

将(1R,2S,3R,5S)-3-[6-{2,2-二苯基-乙基氨基}-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例7)(30mg, 0.04mmol)溶于二氯甲烷(1mL)。加入三乙胺(0.012mL, 0.088mmol)和甲磺酰氯(0.003mL, 0.04mmol)，使反应混合物于室温放置过

夜。在真空中除去溶剂。通过反相色谱法纯化后，获得标题化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)。MS (ES+) m/e 660 (MH^+)。

实施例 68

N-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-甲磺酰胺

使用与 N-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-甲磺酰胺(实施例 67)类似的方法，通过用(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)代替(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-甲基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 7)制得标题化合物。MS (ES+) m/e 674 (MH^+)。

实施例 69-71

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用适宜的化合物(其制备如本文所述，实施例 59，51 和 55)代替(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 1)制得这些化合物，即：

1-((R)-1-(6-(1-乙基-丙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲(实施例 69) MS(ES+) m/e 344(MH^+/2);

1-((R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-6-((S(-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲(实施例 70) MS(ES+) m/e

376(MH^+/2)；和

1-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-6-苯乙基氨基-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲(实施例 71) MS(ES+)m/e 361(MH^+/2)。

实施例 72-74

使用与 1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-4-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用适宜的化合物代替(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 1) (其制备本文所述，实施例 51，55 和 59)，用咪唑-1-甲酸(6'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺制得这些化合物，即：

1-(6'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-3-{(R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-6-((S)-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基}-脲(实施例 72) MS(ES+) m/e 393(MH^+/2);

1-(6'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-3-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-6-苯乙基氨基-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲(实施例 73) MS(ES+)m/e 378(MH^+/2)；和

1-(6'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-3-((R)-1-(6-(1-乙基-丙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-脲(实施例 74) MS(ES+)m/e 361(MH^+/2)。

实施例 75

1-(2-二异丙基氨基-乙基)-3-((R)-1-{9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-6-苯乙基氨基-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊

基]-6-{2,2-二苯基-乙基氨基}-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用咪唑-1-甲酸(2-二异丙基氨基-乙基)-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由(1S,2R,3S,5R)-3-(4-乙基-吡唑-1-基)-5-[6-苯乙基氨基-2-((R)-吡咯烷-3-基氨基)-嘌呤-9-基]-环戊烷-1,2-二醇(实施例 55)制得该化合物。MS (ES+) m/e 688 (MH^+)。

实施例 76

(1R,2S,3R,5S)-3-2-{(R)-3-氨基-吡咯烷-1-基}-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-氨基吡咯烷代替 1-(2-氨基乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA7)制得该化合物。MS (ES+) m/e 596 (MH^+)。

实施例 77

1-((R)-1-[9-(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐

使用与 1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 76)制得该化合物。MS (ES+) m/e 400 ($MH^+/2$)。

实施例 78

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(1-苄基-哌啶-4-基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用 1-苄基-4-氨基哌啶代替 1-(2-氨基乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA7)制得该化合物。MS (ES+) m/e 700 (MH^+)。

实施例 79

4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-脲基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯三氟乙酸盐

a) 4-氨基甲酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯:

将-6-氯烟酸乙酯(1.86g, 10mmol)和哌啶-4-甲酰胺(1.54g, 12mmol)溶于 DMSO(7mL)。加入 N,N-二异丙基乙胺(2.1mL, 12mmol)，将反应混合物在 95℃下加热 3 小时。当反应混合物冷却时加入甲醇(8mL)以便得到沉淀。收集固体，用水、随后用乙醚洗涤，在真空中于 45℃干燥，得到标题化合物，为白色固体。MS (ES+) m/e 278 (MH^+)。

b) 4-氨基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯:

用水(5mL)处理含有在乙腈(13mL)中的 4-氨基甲酰基-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯(步骤 a)(2.04g, 7.36mmol)和双(三氟乙酰氧基)碘苯(3.80g, 8.83mmol)的溶液，加热至 65℃达 30 小时。在真空中部分除去溶剂，使用 12 M HCl 将所得溶液酸化至 pH 1。用乙酸乙酯萃取该溶液，弃去该有机部分。使用 2M 碳酸钾溶液将水部分碱化至 pH 8-9，然后用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取。用盐水洗涤有机部分，干燥(Na_2SO_4)，在真空中浓缩。将所得残余物与乙醚一起研制，继之以乙醚/乙酸乙酯(1:1，5

× 0.7mL)，在真空中干燥，得到标题化合物，为灰白色固体。MS (ES+) m/e 250 (MH^+)。

c) 4-(3-((R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-脲基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯三氟乙酸盐:

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用 4-[(咪唑-1-羰基)-氨基]-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 76)制得该化合物。MS (ES+) m/e 436 (MH^+/2)。

实施例 80

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-[3-((R)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基)-脲基]-乙基)-酰胺三氟乙酸盐

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐:

将 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(实施例 62)(361mg, 0.63mmol)溶于乙基-1,2-二胺(3.8g, 63.4mmol)，将反应混合物在 105℃下搅拌 1.5 小时。在真空中除去溶剂。通过反相柱色谱法纯化后，获得标题化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)。

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-[3-((R)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基)-脲基]-

乙基)-酰胺三氟乙酸盐:

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用咪唑-1-甲酸((R)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基)-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐(第一步 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 786 (MH^+)。

实施例 81

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{2-[3-((S)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基)-脲基]-乙基}-酰胺三氟乙酸盐

使用与 1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用咪唑-1-甲酸((S)-1-吡啶-2-基-吡咯烷-3-基)-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 80，第一步 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 394 (MH^+/2)。

实施例 82

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(3-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲基]-丙基-酰胺三氟乙酸盐

使用与 1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，由

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(3-氨基-丙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 63)制得该化合物。MS (ES+) m/e 815 (MH^+)。

实施例 83

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{4-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲基]-环己基-酰胺三氟乙酸盐

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)-酰胺三氟乙酸盐

将 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(实施例 62)(85mg, 0.15mmol)溶于 0.25mL 甲苯。加入反式-1,4-二氨基环己烷(340mg, 2.98mmol)，将反应混合物在 95℃下搅拌 2 小时。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)纯化后，获得标题化合物。

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{4-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲基]-环己基}-酰胺三氟乙酸盐:

使用与 1-(4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基)-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)酰胺三氟乙酸盐(第一部 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 428 ($MH^+/2$)。

实施例 84

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{2-甲基-2-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-

基)-脲基]-丙基}-酰胺三氟乙酸盐

a) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-2-甲基-丙基)-酰胺:

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)-酰胺(实施例 83，第一步 a)类似方法，通过用 1,2-二氨基-2-甲基丙烷代替反式-1,4-二氨基环己烷由 9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸甲酯(实施例 62)制得该化合物。

b) 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸{2-甲基-2-[3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲基]-丙基}-酰胺三氟乙酸盐:

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-2-甲基-丙基)-酰胺(第一步 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 829 (MH^+)。

实施例 85

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(哌啶-4-基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(1-苄基-哌啶-4-基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 78)(50mg, 0.063mmol)溶于乙醇(2mL)。加入氢氧化钯(20%/碳)(45mg, 0.57mmol)和甲酸铵(20mg, 0.057mmol)，将反应混合物回流 1.5 小时。使反应混合物冷却，过滤出催化剂，在真空中除去溶剂。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)纯化后，获得标

题化合物。MS (ES+) m/e 610 (MH^+)。

实施例 86

4-(3-((R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基)-脲基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸三氟乙酸盐

将 4-(3-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-脲基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸乙酯三氟乙酸盐(实施例 79)(23mg, 0.023mmol)溶于甲醇(2mL)。加入氢氧化锂水溶液(6mg, 0.23mmol)，将反应混合物于室温搅拌 18 小时。在真空中除去溶剂。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 422 (MH^+)。

实施例 87

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐

将 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(3-氨基-丙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 63)(10mg, 0.027mmol)溶于无水 DMF (0.25mL)。将异氰酸乙酯(0.92mg, 0.013mmol)溶于无水 DMF (0.25mL)。合并两种溶液，加入三乙胺(>1eq)。使反应混合物于室温放置过夜。在真空中除去溶剂。使用质量定向(mass-directed)的制备型 LC-MS 用乙腈：水：三氟乙酸洗脱进行纯化，得到标题化合物。

实施例 88

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，通过用二甲基氨基-乙酰氯盐酸盐代替异氰酸乙酯由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(3-氨基-丙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 63)制得该化合物。

实施例 89

9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[4-(3-乙基-脲基)-环己基]-酰胺三氟乙酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 83，第一步 a))制得该化合物。

实施例 90

9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[4-(3,3-二甲基-脲基)-环己基]-酰胺三氟乙酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，通过用二甲基氨基甲酰氯代替异氰酸乙酯由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 83，第一步 a)制得该化合物。

实施例 91

9-[(1R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[4-(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-环己基]-酰胺三氟乙

酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，通过用二甲基氨基乙酰氯盐酸盐代替异氰酸乙酯由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(4-氨基-环己基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 83，第一步 a)制得该化合物。

实施例 92

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[2-(3-乙基-脲基)-2-甲基-丙基]-酰胺三氟乙酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-2-甲基-丙基)-酰胺(实施例 84，第一步 a)制得该化合物。

实施例 93

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[2-(3-乙基-脲基)-乙基]-酰胺三氟乙酸盐

使用与 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸[3-(3-乙基-脲基)-丙基]-酰胺三氟乙酸盐(实施例 87)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 80)制得该化合物。

实施例 94

9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯

基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-{3-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基]-脲基}-乙基)-酰胺三氟乙酸盐

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，通过用咪唑-1-甲酸[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺代替 N-[1-(2-吡啶基)-4-哌啶基]-1H-咪唑-1-甲酰胺由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 80)制得该化合物。MS (ES+) m/e 422 (MH^+/2)。

实施例 95

1-{2-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-乙基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐

使用与 1-{4-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己基}-3-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡啶-4-基)-脲三氟乙酸盐(实施例 42)类似的方法，由 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐(实施例 80)制得该化合物。MS (ES+) m/e 773 (MH^+)。

实施例 96

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)-吡咯烷代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA7)制得该化合物。纯化

后，使该化合物在 DCM 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 624 (MH^+)。

实施例 97

4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯三氟乙酸盐

a) 4-吡咯烷-3-基-哌嗪-1-甲酸苄酯:

将 1-N-BOC-3-吡咯烷酮(500mg, 2.70mmol)、1-哌嗪甲酸苄酯(595mg, 2.70mmol)和异丙醇钛(IV)(960mg, 3.37mmol)在氩气环境中搅拌 1 小时。加入乙醇(3mL)和氰基硼氢化钠(113mg, 1.80mmol)，将反应混合物于室温搅拌过夜。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)，随后使用三氟乙酸(5mL)脱保护。在真空中除去溶剂，使该化合物在氯仿与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。

b) 4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA7)(2mg, 0.037mmol)和 4-吡咯烷-3-基-哌嗪-1-甲酸苄酯(第一步 a)(106mg, 0.37mmol)溶于 DMSO(1mL)，将反应混合物在 100℃下加热过夜。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)。MS (ES+) m/e 799 (MH^+)。

实施例 98

1-{(R)-1-[9-[1R,1S,3R,4S]-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基}-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲

使用与4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯三氟乙酸盐(实施例97，第二步b)类似的方法，通过用1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲(中间体EC)代替4-吡咯烷-3-基-哌嗪-1-甲酸苄酯，然后将化合物转化成其游离碱，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA7)制得该化合物。MS (ES+) m/e 708 (MH^+)。

实施例99

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲

使用与4-{1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯三氟乙酸盐(实施例97)类似的方法，通过用1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲(中间体EC)代替4-吡咯烷-3-基-哌嗪-1-甲酸苄酯，然后将化合物转化成其游离碱，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA6)制得该化合物。MS (ES+) m/e 708 (MH^+)。

实施例100

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA6)制得该化合物。纯化后，使该化合物在DCM与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 624 (MH^+)。

实施例 101

((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-{2,2-二苯基-乙基氨基}-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(BOC-氨基)吡咯烷代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(BA6)制得该化合物。MS (ES+) m/e 696 (MH^+)。

实施例 102

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基甲基-脲盐酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(20mg, 0.034mmol)和吡啶-4-基甲基-氨基甲酸苯酯(8.4mg, 0.037mmol)溶于 NMP(0.5mL)，将反应混合物在 115℃下加热 48 小时。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)。MS (ES+) m/e 730 (MH^+)。

实施例 103

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇盐酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替 1-(2-氨基

-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-喹啉-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(BF1)制得该化合物。MS (ES+) m/e 656 (MH^+)。

实施例 104

1-((R)-1-(6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-喹啉-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲盐酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-喹啉-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(30mg, 0.05mmol)溶于无水 THF (1mL)。加入吡啶-3-异氰酸酯(7mg, 0.06mmol),将反应混合物于室温搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™ C18,0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)。MS (ES+) m/e 716 (MH^+)。

实施例 105

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-喹啉-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-喹啉-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲盐酸盐(实施例 104)类似的方法,由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-喹啉-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。纯化后,使该化合物在 DCM 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$),过滤,在真空中减少,得到标题化合物。MS (ES+) m/e 716.51 (MH^+)。

实施例 106

(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-喹啉-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇

a) ((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四

唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例46)类似的方法,通过用(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯代替反式-1,4-二氨基环己烷由(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BF1)制得该化合物。

b) (1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇:

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FB,第二步 b)类似的方法,由((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(第一步 a)制得该化合物。MS (ES+) m/e 628.30 (MH^+)。

实施例 107

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲(实施例 105)类似的方法,由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 748.41 (MH^+)。

实施例 108

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(30mg, 0.05mmol)和吡啶-4-基-氨基甲酸苯酯(中间体 EA)溶于 N-甲基 2-吡咯烷酮(0.5mL)。将反应混合物在 100℃下搅拌 1 小时。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 752.28 (MH^+)。

实施例 109

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐

使用与(1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐(实施例 108)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 748.42 (MH^+)。

实施例 110

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇

a) ((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯:

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯代替反式-1,4-二氨基环己烷由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)制得该化合物。

b) (1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基}-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-

嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇:

将((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-氨基甲酸叔丁酯(第一步 a)(9.75g, 14mmol)溶于甲醇(2mL)。加入在 1,4-二噁烷(15mL)中的(4M) HCl，将反应混合物于室温搅拌过夜。通过反相柱色谱法纯化该化合物(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1%HCl)。使该化合物在 DCM 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 594.31 (MH^+)。

实施例 111

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇盐酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-[1,3']联吡咯烷(中间体 EB)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA6)制得该化合物。MS (ES+) m/e 650.42 (MH^+)。

实施例 112

(1R,2S,3R,5S)-3-{(R)-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇盐酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-[1,3']联吡咯烷(中间体 EB)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BF1)制得该化合物。MS (ES+) m/e 650.42 (MH^+)。

实施例 113

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(80mg, 0.13mmol)和碳酸钾(37mg, 0.27mmol)溶于 THF (1mL)。向反应混合物中加入氯甲酸苯酯(19μl, 0.15mmol)。将反应混合物于室温搅拌 2 小时。在真空中除去 THF，将反应混合物溶于 N-甲基 2-吡咯烷酮。加入 2-氨基甲基吡啶(75mg, 0.7mmol)，将反应混合物在 100℃下加热 2 小时。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1%HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 730.50 (MH^+)。

实施例 114

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 730.50 (MH^+)。

实施例 115

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-

四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 733.49 (MH^+)。

实施例 116

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(3-羟基-苄基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基-苯酚代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 745.47 (MH^+)。

实施例 117

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 762.53 (MH^+)。

实施例 118

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-(6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 762.53 (MH^+)。

实施例 119

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 762.54 (MH^+)。

实施例 120

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲

胺代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-{2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 106)制得该化合物。MS (ES+) m/e 7652.53 (MH^+)。

实施例 121

1-{(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-二羟基-4-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊基]-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-3-吡啶-4-基甲基-脲

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FB)制得该化合物。MS (ES+) m/e 730.55 (MH^+)。

实施例 122

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲(实施例 105)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 715.54 (MH^+)。

实施例 123

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 729.54 (MH^+)。

实施例 124

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 729.55 (MH^+)。

实施例 125

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 729.55 (MH^+)。

实施例 126

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 732.54 (MH^+)。

实施例 127

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐(实施例 108)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 715.54 (MH^+)。

实施例 128

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基甲基-脲

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得

该化合物。使该化合物在 DCM 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。干燥有机层($MgSO_4$)，过滤，在真空中减少，得到标题化合物。MS (ES+) m/e 728.22 (MH^+)。

实施例 129

1-((R)-1-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲三氟乙酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 728.51 (MH^+)。

实施例 130

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲三氟乙酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基吡啶代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 728.52 (MH^+)。

实施例 131

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基甲基)-脲三氟乙酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 731.64 (MH^+)。

实施例 132

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基)-吡咯烷-3-基)-3-(3-羟基-苄基)-脲三氟乙酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基-苯酚代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 743.63 (MH^+)。

实施例 133

环丙烷甲酸((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-酰胺三氟乙酸盐

将(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)(30mg, 0.05mmol)和三乙胺(5mg, 0.05mmol)溶于无水 THF (0.5mL)。加入环丙烷甲酰氯(5.2mg, 0.05mmol)，将反应混合物于室温搅拌过夜。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% TFA)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 662.42 (MH^+)。

实施例 134

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲三氟乙酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-4-基-脲盐酸盐(实施例 108)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 714.47 (MH^+)。

实施例 135

(1R,2S)3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-[1,3']联吡咯烷(中间体 EB)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)制得该化合物。MS (ES+) m/e 648.44 (MH^+)。

实施例 136

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)制得该化合物。MS (ES+) m/e 622.40 (MH^+)。

实施例 137

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体BA8)制得该化合物。MS (ES+) m/e 636.42 (MH^+)。

实施例 138

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用环己烷-1,4-二胺代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)制得该化合物。MS (ES+) m/e 622.42 (MH^+)。

实施例 139

(1R,2S,3R,5S)-3-[(R)-2-[1,3']联吡咯烷-1'-基-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(R)-[1,3']联吡咯烷(中间体 EB)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。MS (ES+) m/e 649.46 (MH^+)。

实施例 140

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。MS (ES+) m/e 623.41 (MH^+)。

实施例 141

(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。MS (ES+) m/e 637.42 (MH^+)。

实施例 142

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-(4-氨基-环己基氨基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用环己烷-1,4-二胺代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。MS (ES+) m/e 623.43 (MH^+)。

实施例 143

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺(中间体 CD)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由 3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA9)制得该化合物。MS (ES+) m/e 648.42 (MH^+)。

实施例 144

(1R,2S,3R,5S)-3-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-[2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘌呤-9-基}-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐

使用与(1R,2S,3R,5S)-3-[6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-2-(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-羟基甲基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇三氟乙酸盐(实施例 46)类似的方法，通过用 2-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-乙胺(中间体 CD)代替 1-(2-氨基-乙基)哌啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)制得该化合物。MS (ES+) m/e 647.42 (MH^+)。

实施例 145

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(3-羟基-苄基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 3-氨基甲基-苯酚代替 2-氨基甲基吡啶由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙

基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-[1,2,3]三唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体FC)制得该化合物。MS (ES+) m/e 744.48 (MH^+)。

实施例 146

1-((R)-1-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲盐酸盐

将含有在 DMSO(8mL)中的(1R,2S,3R,5S)-3-{6-[2,2-双-(4-羟基-苯基)-乙基氨基]-2-氯-嘌呤-9-基}-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体BF1)(2.5g, 4.80mmol)和 1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲(中间体 EC)(2.7g, 13.6mmol)的反应混合物在 100℃下加热过夜。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18, 0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 740.43 (MH^+)。

实施例 147

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(R)-吡咯烷-3-基-脲盐酸盐

将含有在 DMSO(8mL)中的(1R,2S,3R,5S)-3-[2-氯-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(中间体 BA8)(2.5g, 4.80mmol)和 1,3-二(R)-吡咯烷-3-基-脲(中间体 EC)(2.7g, 13.6mmol)的反应混合物在 100℃下加热过夜。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18, 0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 706.47 (MH^+)。

实施例 148

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基]-吡咯烷-3-基}-3-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 812.46 (MH^+)。

实施例 149

1-[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 2-(1H-苯并咪唑-2-基)-乙胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 783.55 (MH^+)。

实施例 150

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-喹啉-4-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-喹啉-4-基-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 780.55 (MH^+)。

实施例 151

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-嘧啶-4-基甲基-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 C-嘧啶-4-基-甲胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 731.46 (MH^+)。

实施例 152

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基]-脲基甲基]-苯甲酸甲酯盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基-苯甲酸甲酯代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 787.45 (MH^+)。

实施例 153

4-{2-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基]-乙基}-苯甲酸盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-(2-氨基-乙基)-苯甲酸代替

2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 787.51 (MH^+)。

实施例 154

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基甲基]-苄胺盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-2-基甲基-脲盐酸盐(实施例 113)类似的方法，通过用 4-氨基甲基-苄胺代替 2-氨基甲基吡啶由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 771.56 (MH^+)。

实施例 155

1-(6-氰基-吡啶-3-基)-3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲盐酸盐

a) (6-氰基-吡啶-3-基)-氨基甲酸 4-硝基-苯基酯:

将 5-氨基-2-氰基-吡啶(50mg, 0.42mmol)和碳酸钾(116mg, 0.84mmol)溶于 N-甲基 2-吡咯烷酮(1mL)。加入氯甲酸 4-硝基苯基酯，将反应混合物于室温搅拌 2 小时。

b) 1-(6-氰基-吡啶-3-基)-3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲盐酸盐:

将((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(20mg, 0.03mmol)加入包含(6-氰基-吡啶-3-基)氨基甲酸 4-硝基-苯基酯(0.15mL 的

步骤 a)的反应混合物)的小瓶中。将反应混合物在 110℃下加热过夜。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1%HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 741.49 (MH^+)。

实施例 156

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲盐酸盐

a) (6-甲氧基-吡啶-3-基)-氨基甲酸苯基酯

将 5-氨基-2-甲氧基-吡啶(30mg，0.24mmol)和碳酸钾(167mg，1.20mmol)溶于 N-甲基 2-吡咯烷酮(1mL)。加入氯甲酸苯基酯(36μl，0.29mmol)，将反应混合物于室温搅拌 2 小时。

b) 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲盐酸盐:

将((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)(20mg，0.03mmol)加入包含(6-甲氧基-吡啶-3-基)-氨基甲酸苯酯(0.28mL 的步骤 a)的反应混合物)的小瓶中。将反应混合物在 110℃下加热过夜。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 746.53 (MH^+)。

实施例 157

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-脲盐酸盐(实施例 156)类似的方法，通过用 3-(1H-四唑-5-基)-苯基

胺(第一步 a)代替(6-甲氧基-吡啶-3-基)-氨基甲酸苯基酯由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 783.47 (MH^+)。

实施例 158

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基]-苯磺酰胺盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲(实施例 105)类似的方法，通过用 4-异氰酸根合-苯磺酰胺(中间体 EE)代替吡啶-3-异氰酸酯由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 794.97 (MH^+)。

实施例 159

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基甲基]-苯甲酸盐酸盐

将 4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基甲基]-苯甲酸甲酯盐酸盐(实施例 152)(40mg, 0.05mmol)溶于甲醇(1mL)。将 KOH(6mg, 0.12mmol)溶于水(0.05mL)，加入到反应混合物中。将反应混合物于室温搅拌 48 小时。通过反相柱色谱法(Isolute™ C18，0-100% MeCN 在水中的溶液-0.1% HCl)纯化后，获得标题化合物。MS (ES+) m/e 773.969 (MH^+)。

实施例 160

1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-

基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}吡咯烷-3-基)-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-脲盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲(实施例 105)类似的方法，通过用 3-异氰酸根合-5-甲基-异噁唑(中间体 EF)代替吡啶-3-异氰酸酯由((1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(5-乙基-四唑-2-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 48)制得该化合物。MS (ES+) m/e 720.91 (MH^+)。

实施例 161

4-[3-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(4-乙基-吡唑-1-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-脲基]-苯磺酰胺盐酸盐

使用与 1-((R)-1-{6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(5-乙基-四唑-2-基)-2,3-二羟基-环戊基]-9H-嘌呤-2-基}-吡咯烷-3-基)-3-吡啶-3-基-脲(实施例 105)类似的方法，通过用 4-异氰酸根合-苯磺酰胺(中间体 EE)代替吡啶-3-异氰酸酯由(1R,2S,3R,5S)-3-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-6-(2,2-二苯基-乙基氨基)-嘌呤-9-基]-5-(4-乙基-吡唑-1-基)-环戊烷-1,2-二醇(实施例 110)制得该化合物。MS (ES+) m/e 792.94 (MH^+)。