

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2021 年 7 月 8 日 (08.07.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/136463 A1

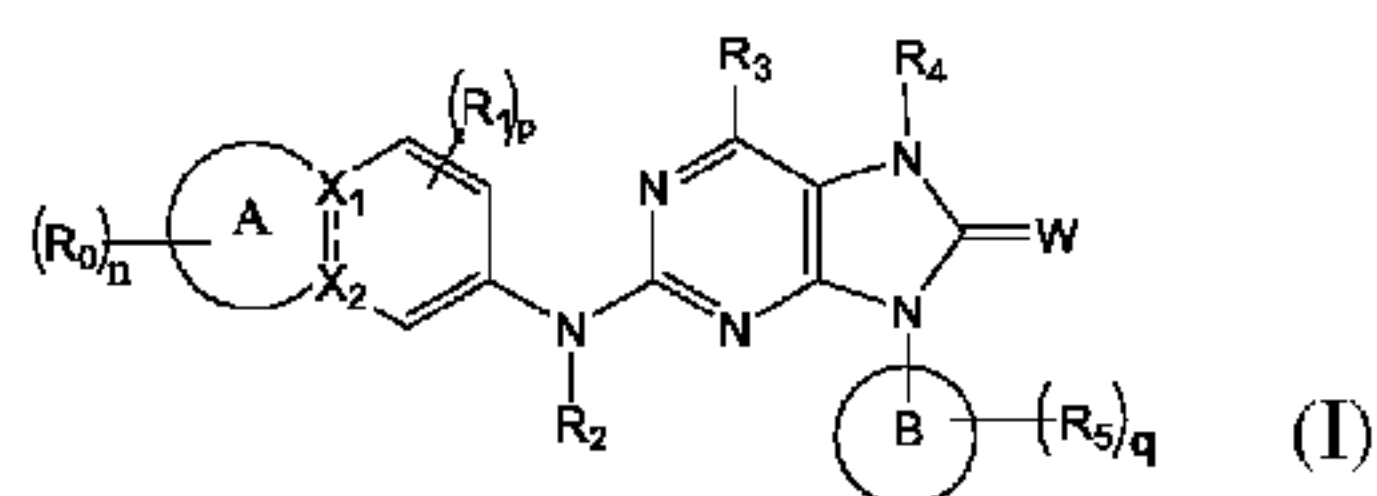
- (51) 国际专利分类号:
C07D 473/32 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/141862
- (22) 国际申请日: 2020 年 12 月 30 日 (30.12.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201911408681.4 2019年12月31日 (31.12.2019) CN
202010155797.8 2020年3月11日 (11.03.2020) CN
202010667388.6 2020年7月15日 (15.07.2020) CN
- (71) 申请人: 成都百裕制药股份有限公司(CHENGDU BAIYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。
- (72) 发明人: 魏用刚(WEI, Yonggang); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 许学珍(XU, Xuezhen); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 楚洪柱(CHU, Hongzhu); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 何吕学(HE, Lvxue); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 孟详玉(MENG, Xiangyu); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 王美微

(WANG, Meiwei); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 苏桂转(SU, Guizhuan); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 刘兵(LIU, Bing); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。 孙毅(SUN, Yi); 中国四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园B7-10楼, Sichuan 611130 (CN)。

- (74) 代理人: 北京信诺创成知识产权代理有限公司(SINO-CREATIVITY INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 中国北京市朝阳区光华路7号汉威大厦东区25A3-1室, Beijing 100020 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

(54) Title: PURINE DERIVATIVE AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 嘌呤衍生物及其在医药上的用途



(57) Abstract: The present invention relates to a purine derivative and the medical use thereof; in particular, the present invention relates to a purine derivative as shown by general formula (I), or a stereoisomer, solvate, metabolite, prodrug, deuterated compound, pharmaceutically acceptable salt or eutectic compound thereof, a pharmaceutical composition containing same and the use of the compound and the composition in the field of preparing a DNA-PK inhibitor, wherein the definition of each of the substituents in general formula (I) is the same as the definition in the description.

(57) 摘要: 嘌呤衍生物及其在医药上的用途, 具体而言涉及如通式(I)所示的嘧啶衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 包含其的药物组合物以及化合物或组合物在制备DNA-PK抑制剂领域的用途, 其中, 通式(I)中各取代基的定义与说明书的定义相同。

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

嘌呤衍生物及其在医药上的用途

技术领域

本发明涉及通式(I)所示的嘌呤衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 其药物组合物以及在制备 DNA-PK 抑制剂的用途。

背景技术

DNA 依赖的蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase, DNA-PK)是由 Ku70/Ku80 异二聚体和 DNA 依赖的蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs)构成的 DNA-PK 酶复合物。该酶复合物需要在 DNA 参与下才能被激活发挥出相应的功能(George et al., 2019)。作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, DNA-PK 属于 PIKK(phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase)家族成员, 它不仅在修复细胞内 DNA 双链断裂(double-strand breaks; DSBs)和细胞 DNA 重组或抗体 DNA 重排(V(D)J 重组)过程中具有重要作用, 还参与染色体修饰、转录调节、端粒维持等生理过程。

在正常生理过程中, 多种因素可能导致 DNA 发生 DSBs: 如体细胞 DNA 重组过程中 DSBs 常常作为中间产物出现, 这一生理过程对所有脊椎动物的功能性免疫系统的形成十分重要; DNA 复制中复制叉遇到受损的碱基, 也可能造成单链或双链断裂; DNA 也可能因为正常代谢过程中活性氧(reactive oxygen species; ROS)的攻击而产生 DSBs (Cannan & Pederson, 2016)。此外, 还有多种外源性因素也可能导致 DSBs, 如电离辐射(Ionizing radiation, IR)和化疗试剂(如拓扑异构酶 II 抑制剂)等(George et al., 2019)。如果 DSBs 未被修复或者错误地修复, 将会产生突变和/或染色体畸变, 最终导致细胞死亡。为了应对 DSBs 带来的危害, 真核细胞已进化出多种机制来修复受损的 DNA 以维持细胞的活力和基因组的稳定性。在真核细胞中, 最主要的 DNA 修复方式是非同源末端连接(non-homologous end-joining, NHEJ)。这种直接将断裂 DNA 连接起来的方式并不需要有同源 DNA 片段参与, 可以发生在细胞周期的任何阶段。NHEJ 是由 DNA-PK 介导的需要多种蛋白与信号通路共同参与的动态过程, 基本过程如下: (1)Ku70/Ku80 异二聚体识别并结合至双链 DNA 断裂末端; (2)募集 DNA-PKcs、XRCC4-DNA 连接酶 IV 复合体等蛋白至 DNA 断裂双链的两侧; (3)DNA-PKcs 自身磷酸化, 激活自身的激酶活性; (4)DNA-PKcs 作为粘合剂连接断裂 DNA 的两端, 防止核酸外切酶对 DNA 的降解作用; (5)对 DNA 进行加工以移除断裂处的不可连接末端或其他损伤形式; (6)XRCC4-DNA 连接酶 IV 复合体修复 DNA 末端(某些情况下, 在连接之前可能还需要 DNA 聚合酶来合成新的末端)。当 DNA-PKcs 发生磷酸化后, 可诱导蛋白构象发生改变, 调节 NHEJ 过程中多种蛋白的活性(如 Artemis、Ku70、Ku80、DNA ligase), 这对 DNA 修复过程至关重要。因此, 磷酸化的 DNA-PKcs(pDNA-PKcs)常常作为细胞 DSBs 的标志物。

已有研究表明, DNA-PK 活性与多种肿瘤的发生发展有关: 如黑色素瘤中的 DNA-PKcs 可以促进血管再生和肿瘤的转移; 多发性骨髓瘤中的 DNA-PKcs 表达量显著上调; 放疗耐受的甲状腺肿瘤中的 Ku 蛋白的含量明显增加(Ihara, Ashizawa, Shichijo, & Kudo, 2019)。因此, 可以考虑将 DNA-PK 抑制剂与引起 DNA 损伤的抗肿瘤疗法(如 IR、化疗试剂等)联用来提高效果。DNA-PK 抑制剂的使用在一定程度上会干扰正常细胞的 DNA 修复功能, 然而正常细胞体内还存在多种 DNA 修复途径作为补充, 而肿瘤细胞面临强大的 DNA 复制压力且缺乏有效的 DNA 修复方式。通过抑制肿瘤细胞 DNA-PK 的活性能够提高其他抗肿瘤药物对肿瘤细胞的杀伤效果。

经多年研究, 目前已经发现了多个 DNA-PK 抑制剂。最早发现具有 DNA-PK 激酶抑制活性的化合物是一种真菌代谢产物——Wortmannin, IC₅₀(DNA-PK)约 15nM, 该

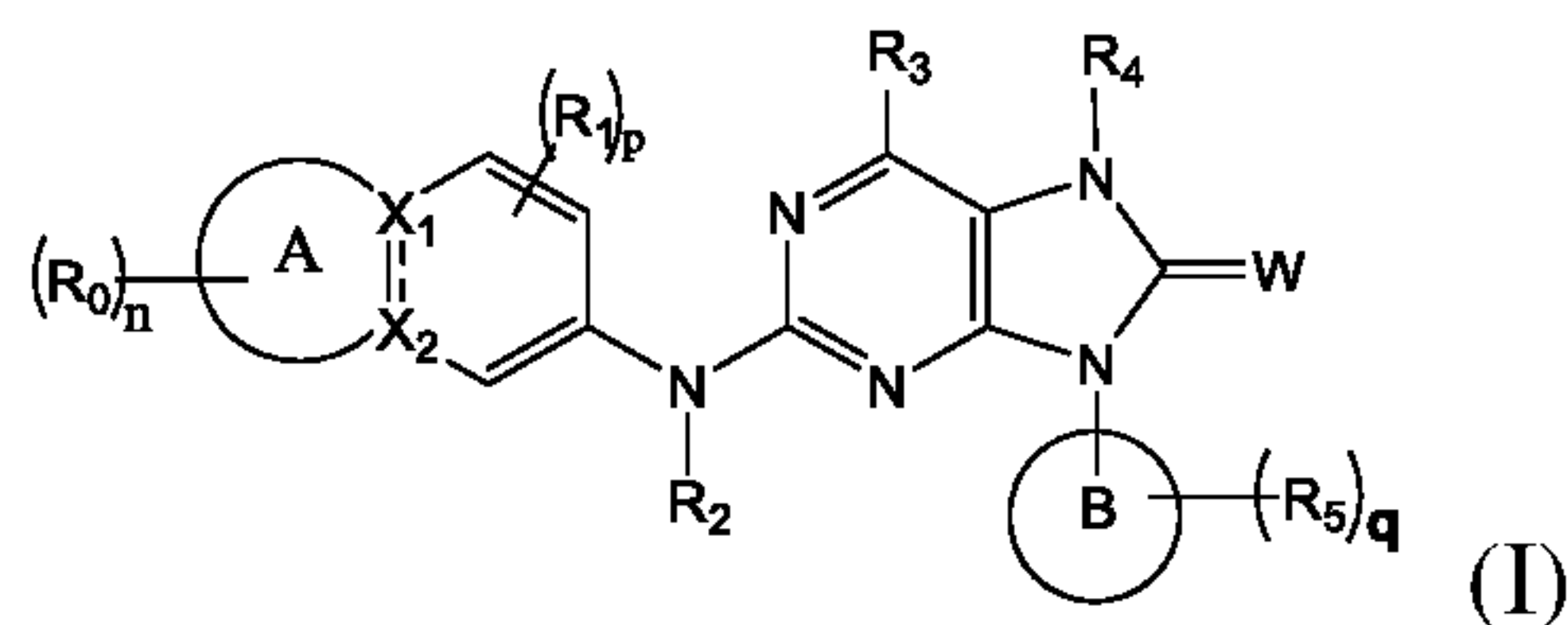
化合物同时在 p53 蛋白的乙酰化和磷酸化过程中也发挥着重要作用(Sarkaria et al., 1998); 之后报道的槲皮素衍生物 LY294002 也具有 DNA-PK 抑制活性(Maira, Stauffer, Schnell, & Garcia-Echeverria, 2009); 后来基于 LY294002 结构又研发了 NU7026、NU7441 等新一代 DNA-PK 抑制剂。虽然已经证实了这些化合物对肿瘤细胞有着良好的杀伤效果, 但它们存在高毒性、选择性差等问题而无法进入临床开发(Maira et al., 2009)。还曾报道过其他 DNA-PK 抑制剂, 如 OK1035、SU11752、PP121、KU-0060648 等小分子化合物, 但这些化合物同样存在对 DNA-PK 特异性较低等缺陷(George et al., 2019)。所以, 目前仍然需要开发高活性、高特异性、低毒性的 DNA-PK 抑制剂, 以更好满足临床需求。

发明内容

本发明的一个或多个实施方式提供了嘌呤衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐、共晶或者前药, 其药物组合物以及其在制备 DNA-PK 抑制剂。

在一个或多个实施方式中, 化合物对 DNA-PK 具有高抑制活性和/或高选择性, 其能克服现有技术的缺陷, 且能够作为化疗和放疗增敏剂有效治疗癌症, 改善现有技术的疗效, 同时降低毒副作用。

本发明的一个或多个实施方式公开了通式(I)所示的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐或共晶:



其中:

A 不存在或者选自 4 至 12 元的杂环, 所述的杂环包含 1 至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

X₁、X₂ 各自独立选自 C、O、N 或者 S, 且当 A 选自 4 至 12 元的杂环时, X₁、X₂ 作为 A 环的一部分;

B 选自金刚烷基;

R₀、R₁ 各自独立地选自 H、卤素、羧基、=O、-OH、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{a1}R^{a2}、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR^{a1}R^{a2}、C₂₋₆ 烯基或者 C₂₋₆ 炔基, 所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基和 C₁₋₆ 烷氧基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

或者当 n 选自 2、3 或者 4 时, 两个 R₀ 与其相连的原子可以形成 3 至 8 元环, 所述的环 3 至 8 元任选地包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 3 至 8 元环任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、C₁₋₆ 烷基或者氨基的取代基所取代;

R₂ 选自 H 或者 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基;

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基, 所述的 C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基任选被 1 个或者多个选自 -OH、D、卤素、氰基、羧基、-NH₂、=O、-C(=O)NH₂、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基或者 C₅₋₁₂ 杂芳基的取代基所取代;

或者, R_3 和 R_4 与其相连的原子形成 4 至 12 元杂环, 所述的杂环可包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 4 至 12 元杂环任选被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基的取代基所取代; 且所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{1-6} 烯基或者 C_{1-6} 炔基任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、氰基、卤素、 $-O-R_{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基的取代基所取代;

R_5 选自 -OH、D、卤素、氰基、羧基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基且所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 或者 =O 的取代基所取代;

R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{a3}$ 或者 $-C(=O)NR^{a4}R^{a5}$, 其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基的取代基所取代; 或者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环, 所述的 3 至 12 元杂环包含 1 个至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

R^{a3} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-12} 芳基;

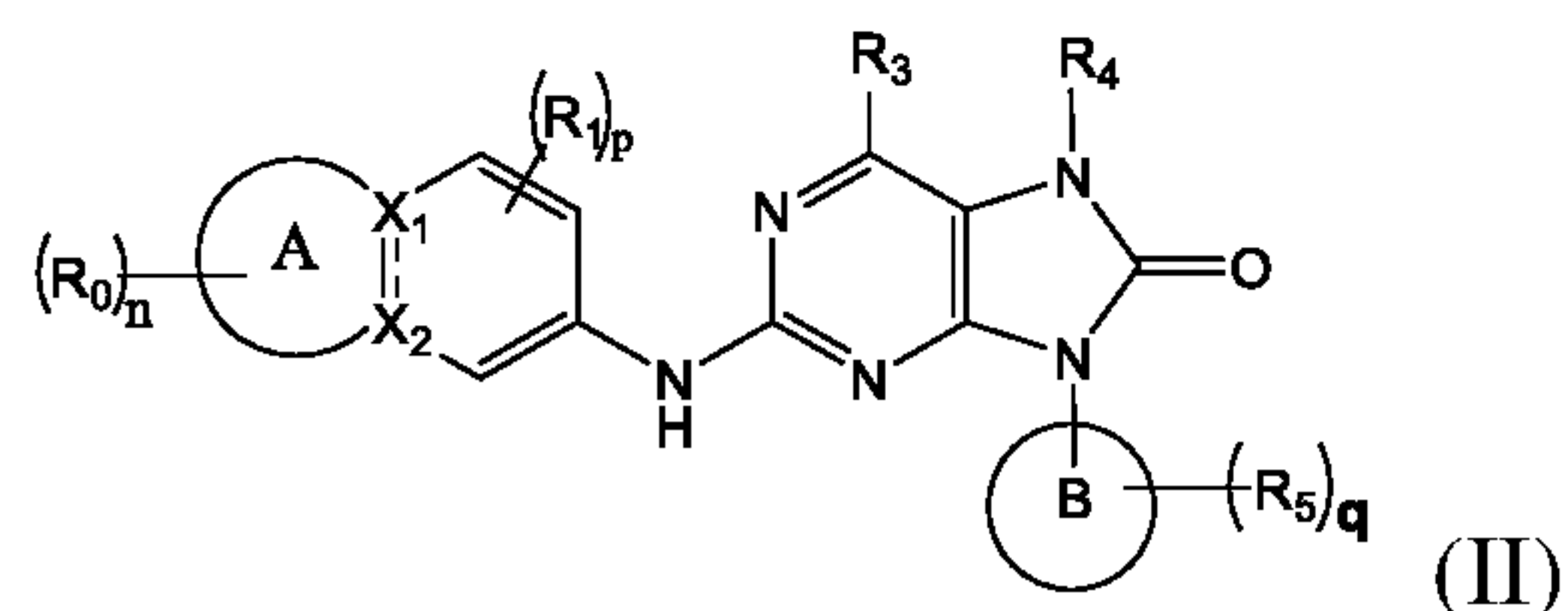
R^{a4} 、 R^{a5} 各自独立地选自 H 或者 C_{1-6} 烷基;

W 选自 O 或者 S;

n、p、q 各自独立地为 0、1、2、3 或者 4;

===== 为单键或者双键。

一个或多个实施方式提供通式(II)所示的化合物或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶:



其中:

A 不存在或者选自 4 至 12 元的杂环, 所述的杂环包含 1 至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

X_1 、 X_2 各自独立选自 C 或者 N, 且当 A 选自 4 至 12 元的杂环时, X_1 、 X_2 作为 A 环的一部分;

B 选自金刚烷基;

R_0 、 R_1 各自独立地选自 H、卤素、羧基、=O、-OH、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基和 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

或者当 n 选自 2、3 或者 4 时, 两个 R_0 与其相连的原子可以形成 3 至 8 元环, 所述的环任选地包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 3 至 8 元环任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基或者氨基的取代基所取代;

R_3 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基, 所述的 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基任选被 1 个或者多个选自 -OH、D、卤素、

氰基、羧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基的取代基所取代；

R_5 选自 $-\text{OH}$ 、 D 、卤素、氰基、羧基、 $=\text{O}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基，且所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH 、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 或者 $=\text{O}$ 的取代基所取代；

R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a3}}$ 或者 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{a4}}\text{R}^{\text{a5}}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基的取代基所取代；或者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环，所述的 3 至 12 元杂环可以包含 1 个至 4 个选自 N 、 O 或者 S 的杂原子；

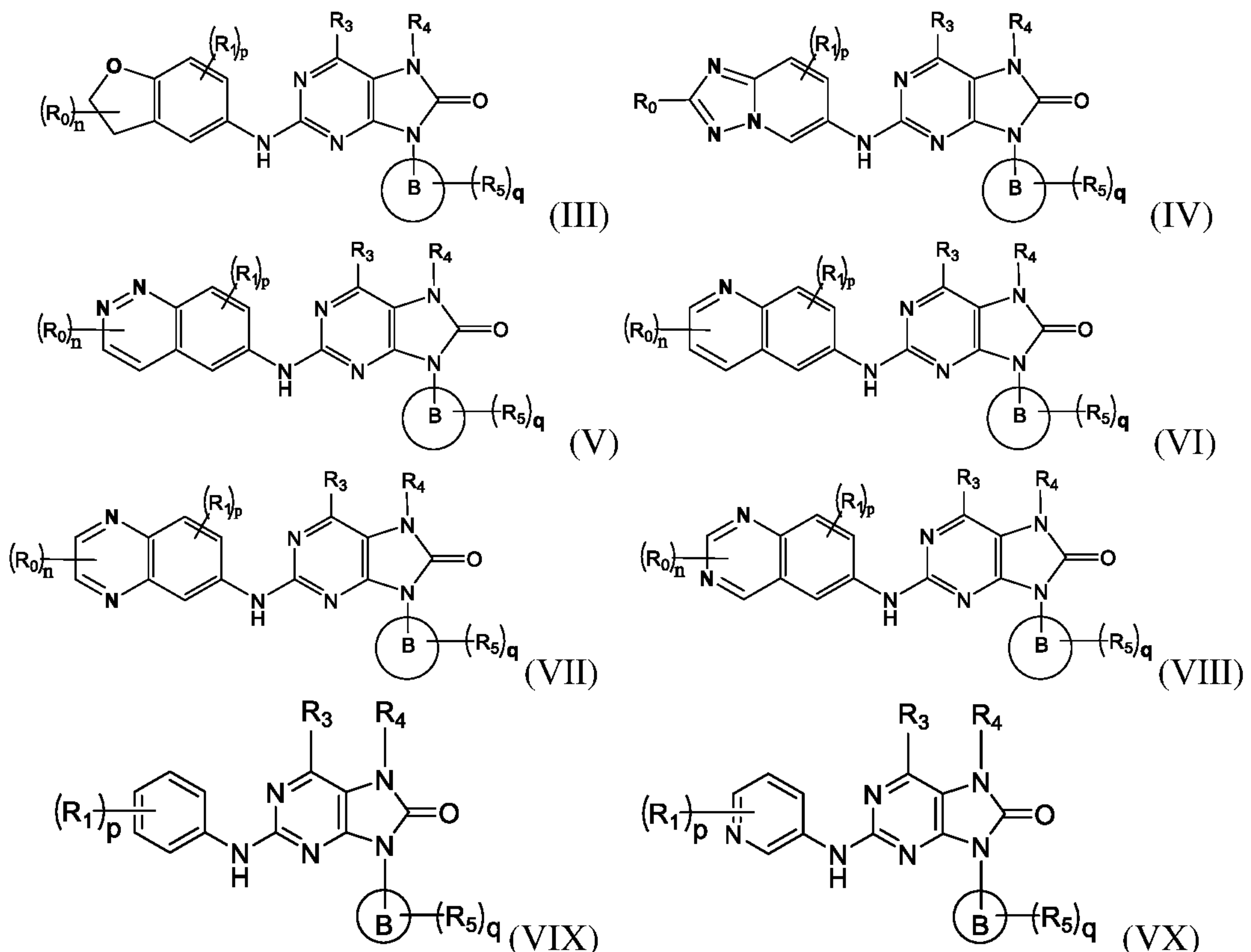
R^{a3} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-12} 芳基；

R^{a4} 、 R^{a5} 各自独立地选自 H 或者 C_{1-6} 烷基；或者 R^{a4} 与 R^{a5} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环，所述的 3 至 12 元杂环包含 1 个至 4 个选自 N 、 O 或者 S 的杂原子；

n 、 p 、 q 各自独立地为选自 0、1、2、3 或者 4；

===== 为单键或者双键。

本申请一个或多个实施方式提供通式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或者(VIII)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶：



R_0 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 B 、 n 、 p 、 q 定义与通式(II)中所述定义相同。

本申请一个或多个实施方式提供了化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶，其中：

A 不存在或者选自 5 元的杂环，所述的杂环包含 1 至 3 个选自 N 或者 O 的杂原子；

X_1 、 X_2 各自独立选自 C 或者 N ，且当 A 选自 5 元的杂环时， X_1 、 X_2 作为 A 环的

一部分;

B 选自金刚烷基;

R₀ 选自 H;

R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基或者 -C(=O)NR^{a1}R^{a2}; 所述的 C₁₋₄ 烷基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

R₃ 选自 H;

R₄ 选自 H 或者 C₁₋₄ 烷基;

R₅ 选自 -OH、D、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)OC₁₋₄ 烷基、羧基、卤素、=O 或者 -C(=O)NR^{a1}R^{a2}, 且所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH 或者卤素的取代基所取代;

R^{a1}、R^{a2} 各自独立地选自 H 或者 C₁₋₄ 烷基; 或者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 6 元杂环, 所述的 6 元杂环包含 1 个至 2 个选自 N 或者 O 的杂原子;

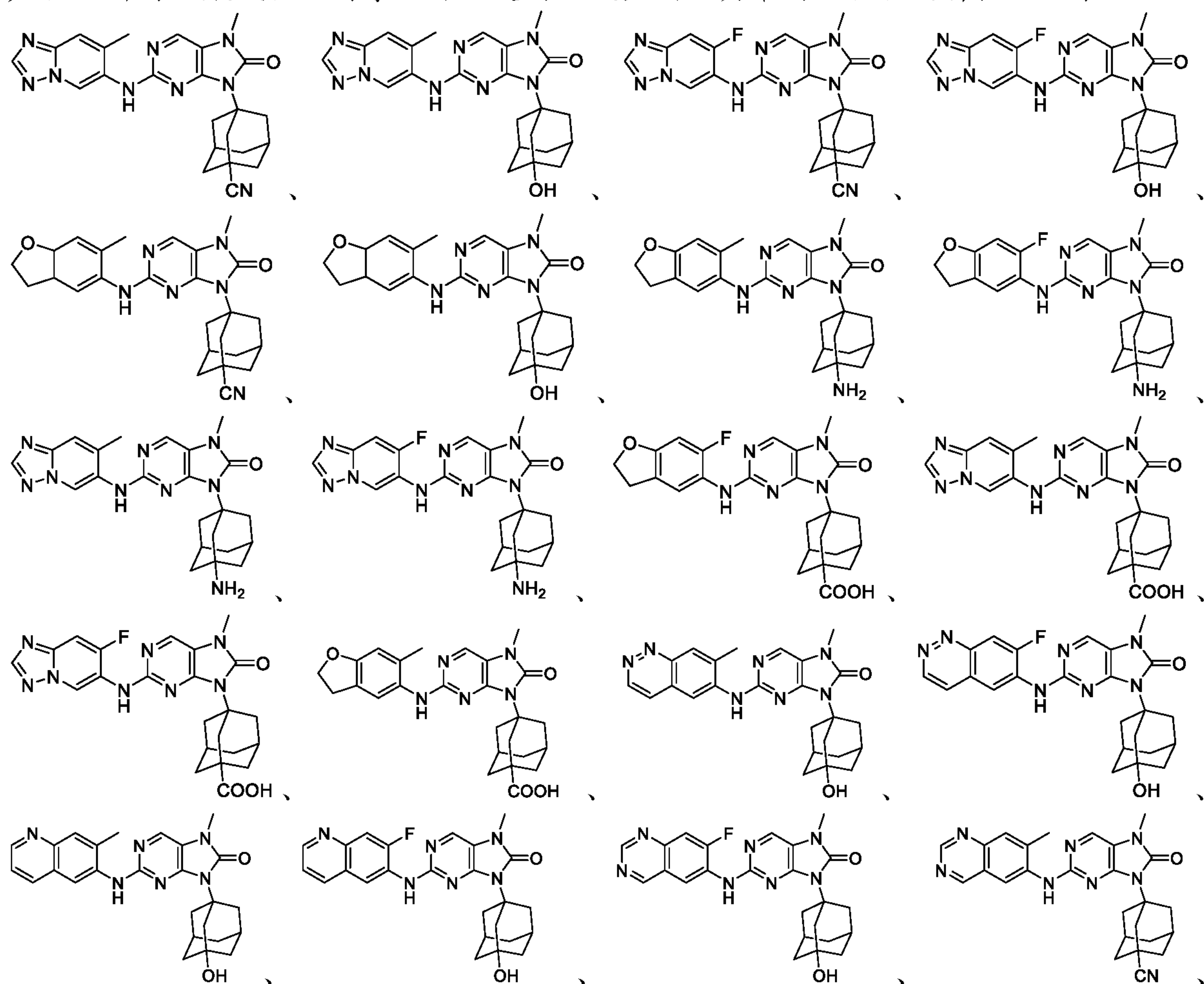
n 选自 0 或者 1;

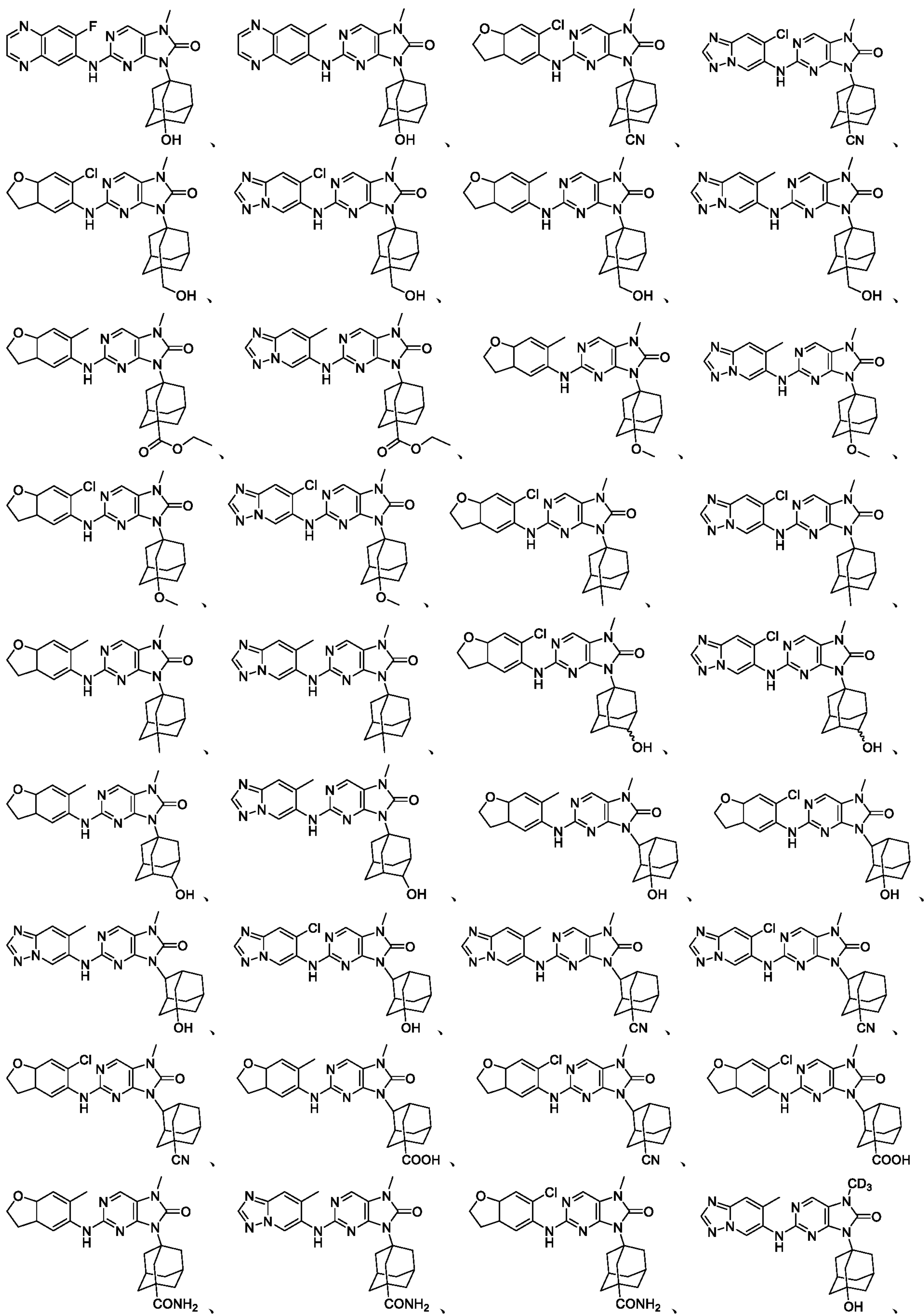
p 选自 1、2 或者 3;

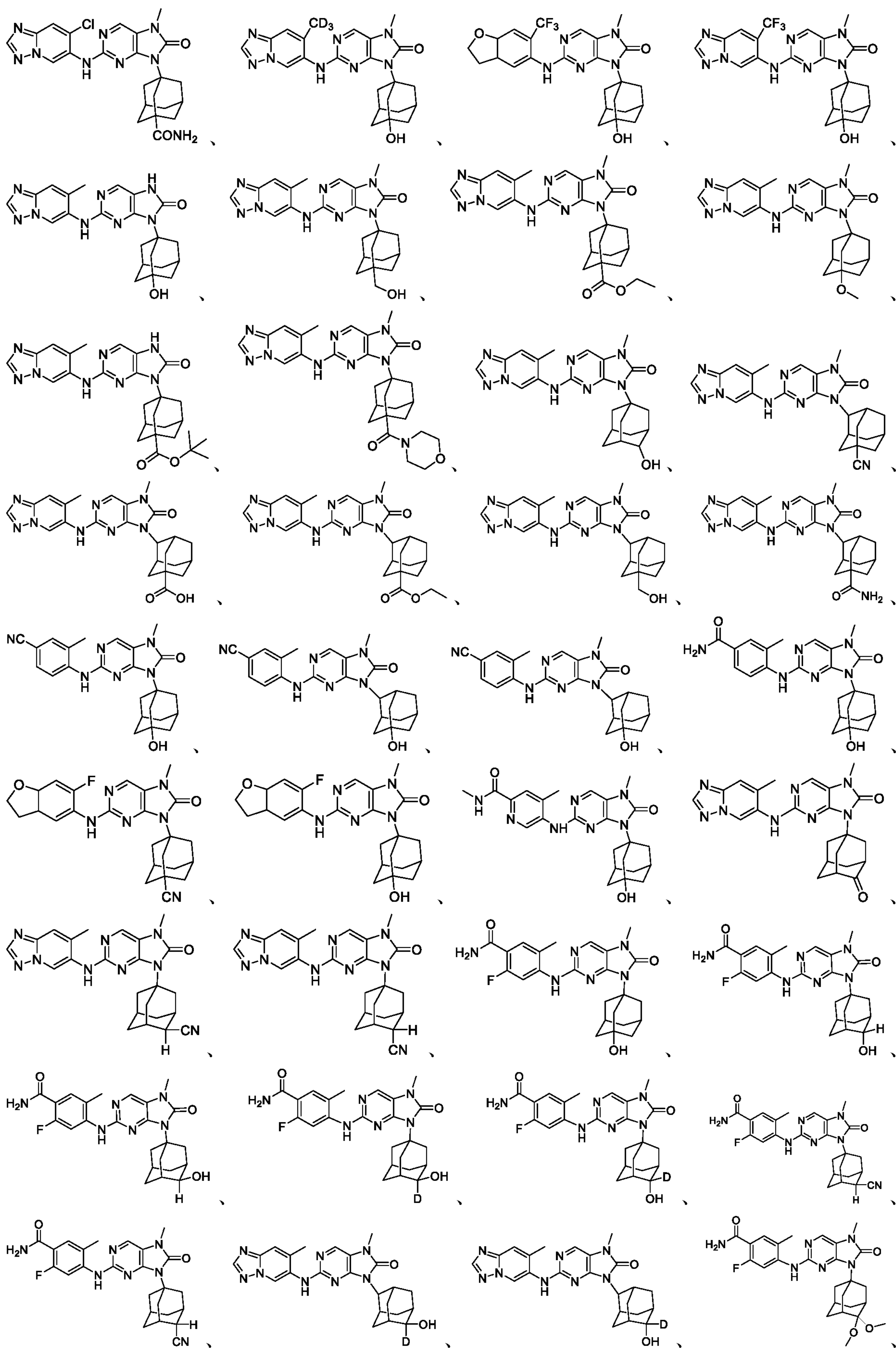
q 选自 1 或者 2;

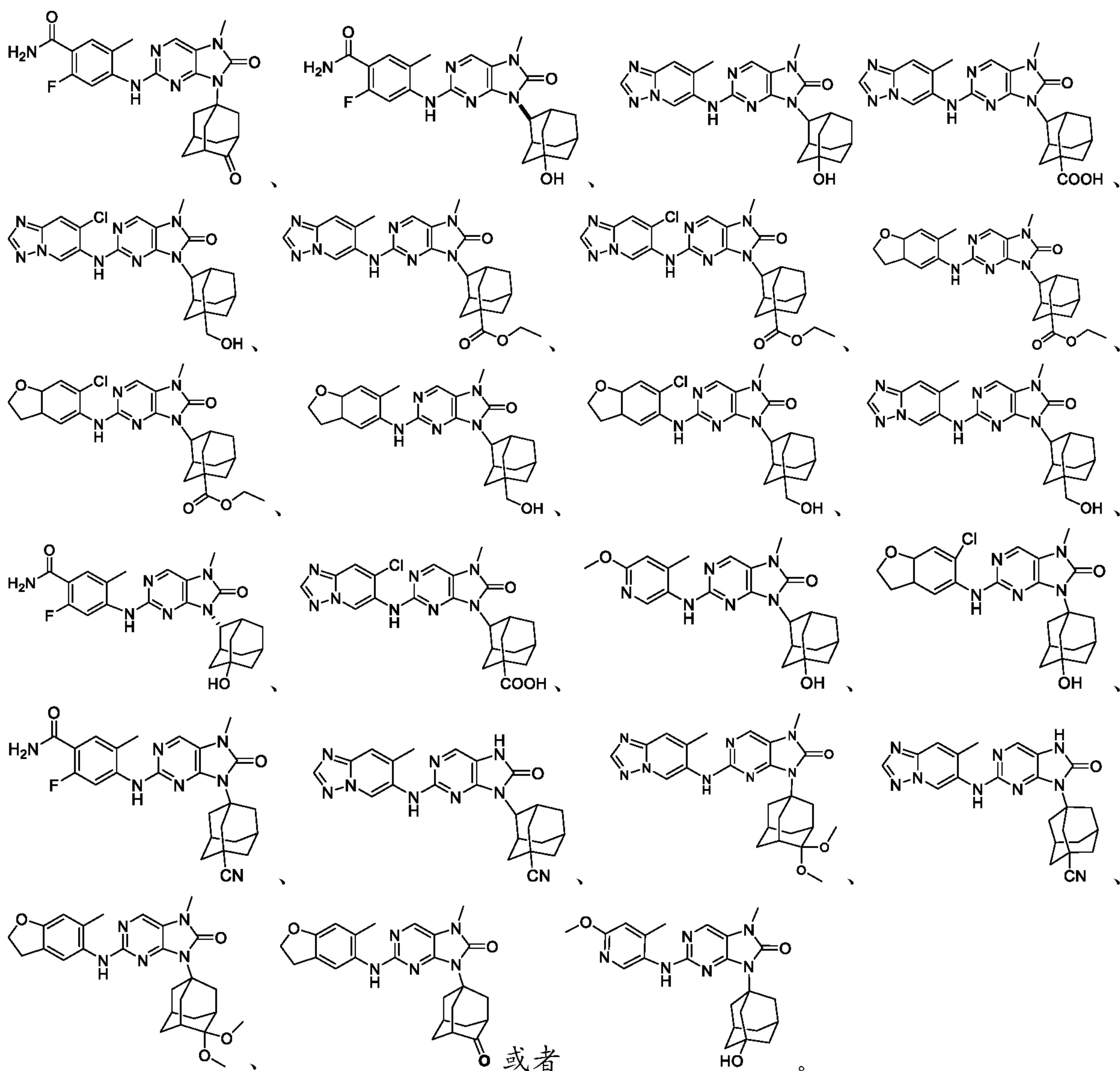
===== 为单键或者双键。

本申请一个或多个实施方式提供了化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 其中的化合物选自但不限于:

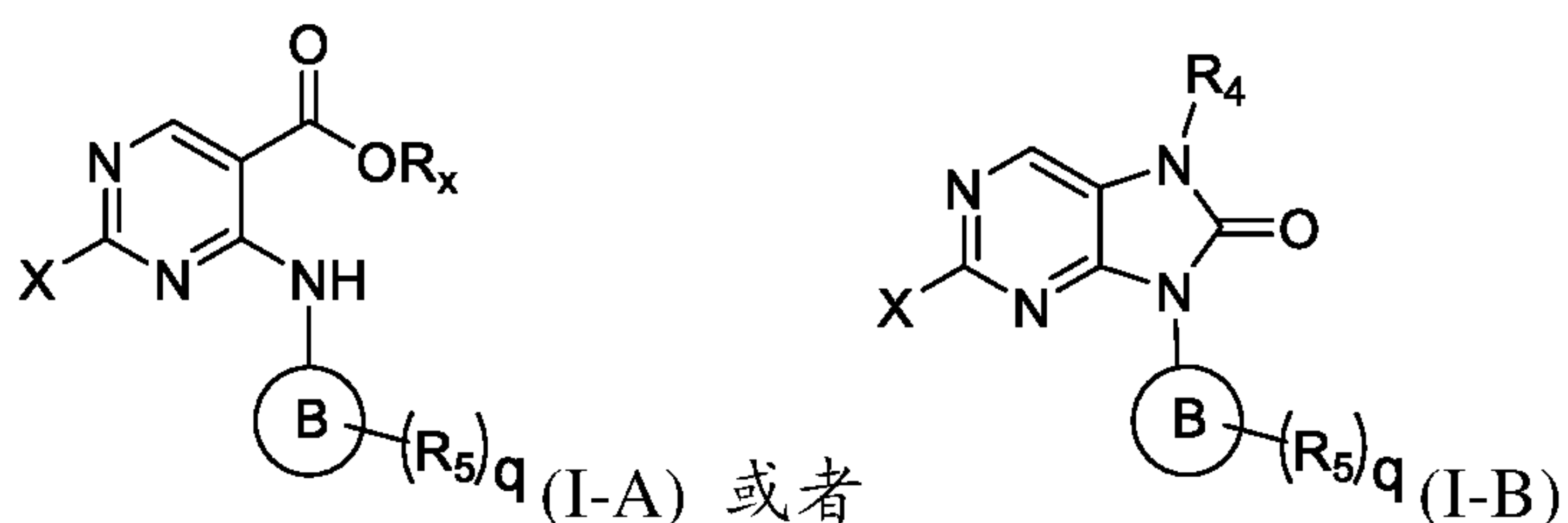








本发明还提供制备通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIX)或(VX)的化合物的中间体化合物,所述的中间体化合物选自通式(I-A)或者(I-B)所示的化合物:



其中:

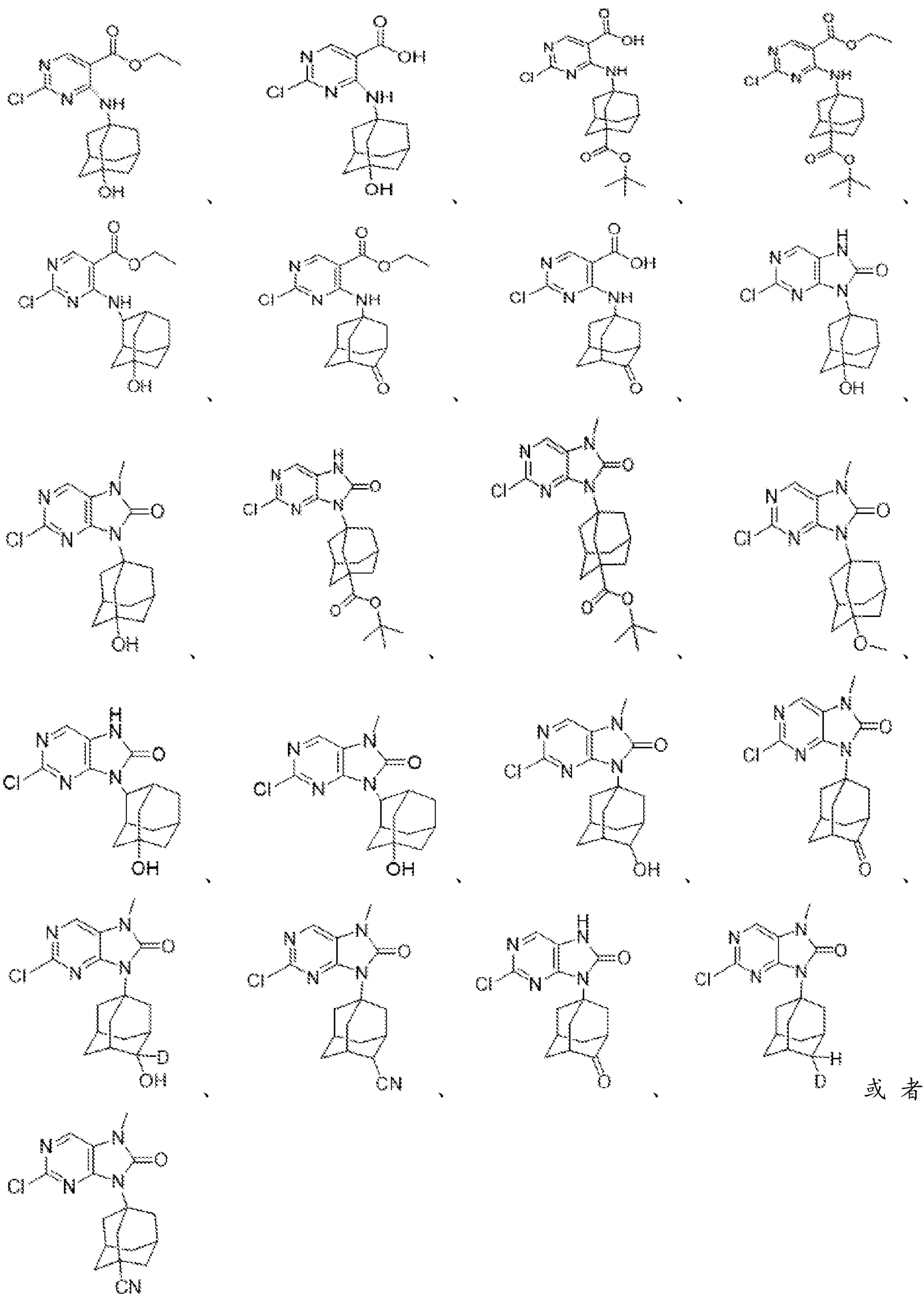
X 选自卤素;

B 选自金刚烷基;

R_x 选自 H 或者 C1-6 烷基;

R₄、R₅、q 所述定义与(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIX)或(VX)所述的定义相同。

本申请一个或多个实施方式提供制备通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIX)或(VX)的化合物的中间体化合物,该中间体化合物选自以下结构之一:



本申请一个或多个实施方式提供了药物组合物，所述药物组合物包括：

- (1) 本申请的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、氘代物、共晶或者前药；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及

(3)药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本申请一个或多个实施方式提供了本申请的药物组合物或者所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐、共晶或者前药在制备DNA-PK抑制剂药物中的用途。

在本申请一个或多个实施方式中，所述DNA-PK抑制剂用于治疗癌症。

本申请一个或多个实施方式提供了作为药物使用的本申请的化合物。

本申请一个或多个实施方式提供了作为DNA-PK抑制剂使用的本申请的化合物。

本申请一个或多个实施方式提供了在治疗、预防或抑制癌症的方法中使用的本申请的化合物。

本申请一个或多个实施方式提供了在抑制DNA-PK的方法中使用的本申请的化合物。

本申请一个或多个实施方式提供了治疗、预防或抑制癌症的方法，其包括向有需要的对象施用本申请的化合物。

本申请一个或多个实施方式提供了抑制DNA-PK的方法，其包括向有需要的对象施用本申请的化合物。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或F、Cl、Br、I均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“烷基”是指1至20个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为1至8个(例如1、2、3、4、5、6、7、8个)碳原子的烷基，更优选为1至6个碳原子的烷基，进一步优选为1至4个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“烷氧基”是指烷基中至少1个碳原子被氧原子取代所形成的基团。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基定义与上文所述的“烷基”定义相同。

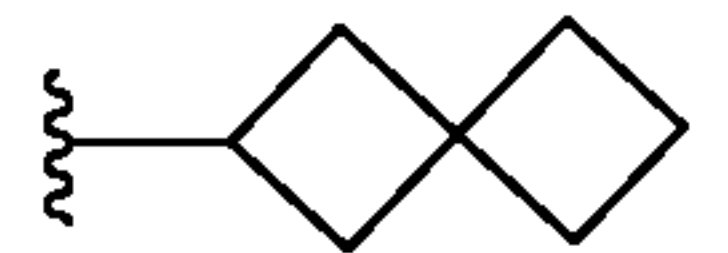
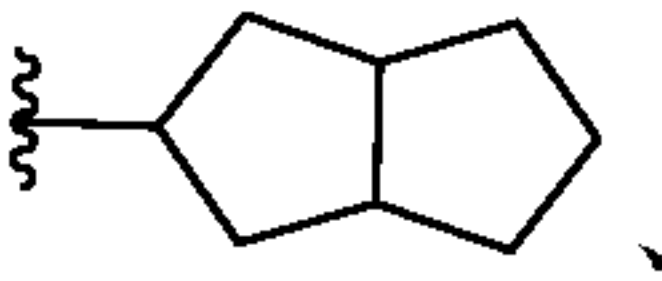
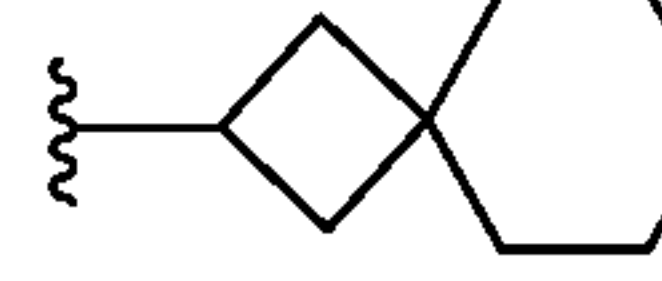
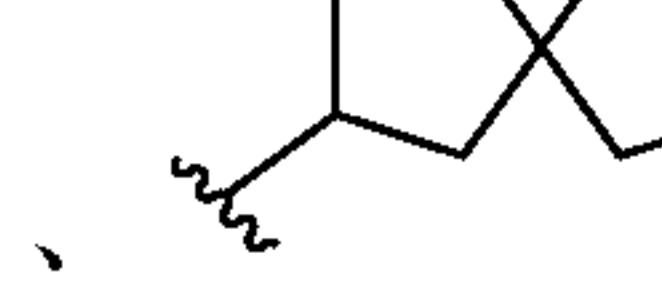
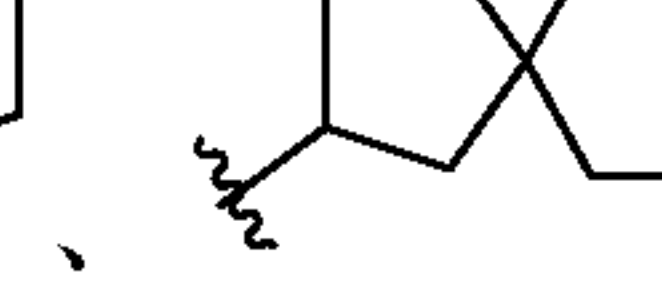
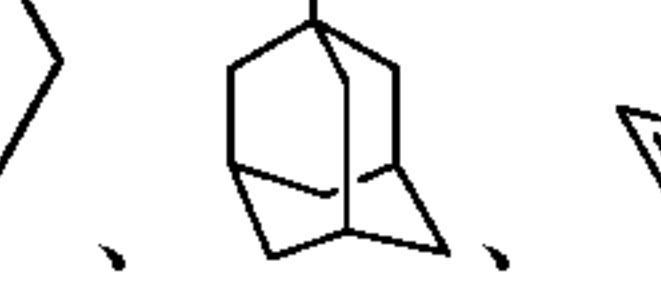
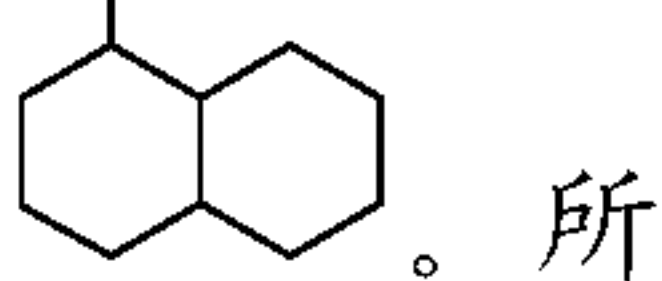
“烯基”是指包含1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)碳-碳双键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个)碳原子的烯基，更优选2至8个碳原子的烯基，进一步优选2至6个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“炔基”是指包含1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个)碳-碳叁键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子的炔基，更优选2至8个碳原子的炔基，进一步优选2至6个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被一至多个取代基所取代。

“芳基”是指是指取代的或未取代的芳香环，其可以是5至8元(例如5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括苯基、萘基。所述的芳基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂芳基”是指取代的或未取代的芳香环，其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至6个(例如1、2、3、4、5、6个)选自N、O或S的杂原子，优选5至8元杂芳基，杂芳基的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态。杂芳基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂芳基可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基。杂芳基任选进一步被1个或多个取代基所取代。

“碳环基”或“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环。当为芳香环时，其定义与上文“芳基”的定义相同；当为非芳香环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯基、

环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、、、、、、、、。所述的“碳环基”或“碳环”任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环基”或“杂环”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环基”或“杂环”可以为桥环或者螺环。“杂环基”或“杂环”的非限制性实施例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、1,3-二噻烷基、二氢呋喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吲哚基喹啉基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“环烷基”是指饱和的环烷基，其环可以为3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、1

0元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至20元(例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20元)多环体系,环碳原子优选3至10个碳原子,进一步优选3至8个碳原子。“环烷基”非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环辛二烯基、1,4-环己二烯基和环庚三烯基等。当环烷基被取代时,可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环烷基”是指取代的或未取代的饱和非芳香环基,其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系,且包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子,优选3至8元杂环基。“杂环烷基”的环中选择性取代的1、2或3个N、S可被氧化成各种氧化态;“杂环烷基”可以连接在杂原子或者碳原子上;“杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。

当上文所述的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“杂芳基”、“碳环基”、“碳环”、“杂环基”、“杂环”、“环烷基”、“杂环烷基”或者“杂环基”被取代时,可以选进一步被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或者10个选自F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-NR^{q4}R^{q5}、=NR^{q6}、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NR^{q4}R^{q5}、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₅₋₁₀杂芳基、-OC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-C(=O)OC₃₋₈杂环烷基、-OC(=O)C₃₋₈环烷基、-C(=O)OC₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₆₋₁₀芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₂₋₆烯基或者-NHC(=O)C₂₋₆炔基的取代基所取代,且其中所述的取代基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₆₋₁₀芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基或者-NHC(=O)C₃₋₈环烷基任选进一步被1至3个选自OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-NR^{q4}R^{q5}或者=O的取代基所取代;R^{q1}选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或者C₆₋₁₀芳基;R^{q2}、R^{q3}选自H或者C₁₋₆烷基;其中,R^{q4}、R^{q5}选自H、C₁₋₆烷基、-NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}、-S(=O)₂NR^{q2}R^{q3}、-C(=O)R^{q1}或者-C(=O)NR^{q2}R^{q3},其中所述的C₁₋₆烷基任选进一步被1个或者多个选自OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₃₋₈环烷基或者C₃₋₈杂环烷基的取代基所取代;或者R^{q4}与R^{q5}及N原子形成一个3至8元杂环,所述杂环可以包含1个或者多个选自N、O或者S的杂原子。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性,且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱,所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物,其中,“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚

乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“任选地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100×4.6 mm, $3.5 \mu m$)；

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体；

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司；

氮气氛是指反应瓶连接约 1L 容积的氮气气球；

氢气氛是指反应瓶连接约 1L 容积的氢气气球；

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次；

实施例若无特殊说明，反应在氮气氛下进行；

实施例若无特殊说明，溶液是指水溶液；

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，室温最适宜的反应温度，为 $20^{\circ}C$ - $30^{\circ}C$ ；

DCM: 二氯甲烷；

EA: 乙酸乙酯；

HCl: 盐酸；

THF: 四氢呋喃；

DMF: N,N-二甲基甲酰胺；

PE: 石油醚；

TLC: 薄层色谱；

SFC: 超临界流体色谱法；

NCS: N-氯代丁二酰亚胺；

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯;

DMSO: 二甲基亚砜;

DTT: 二硫苏糖醇;

ATP: 三磷酸腺苷;

DNA: 脱氧核糖核苷酸。

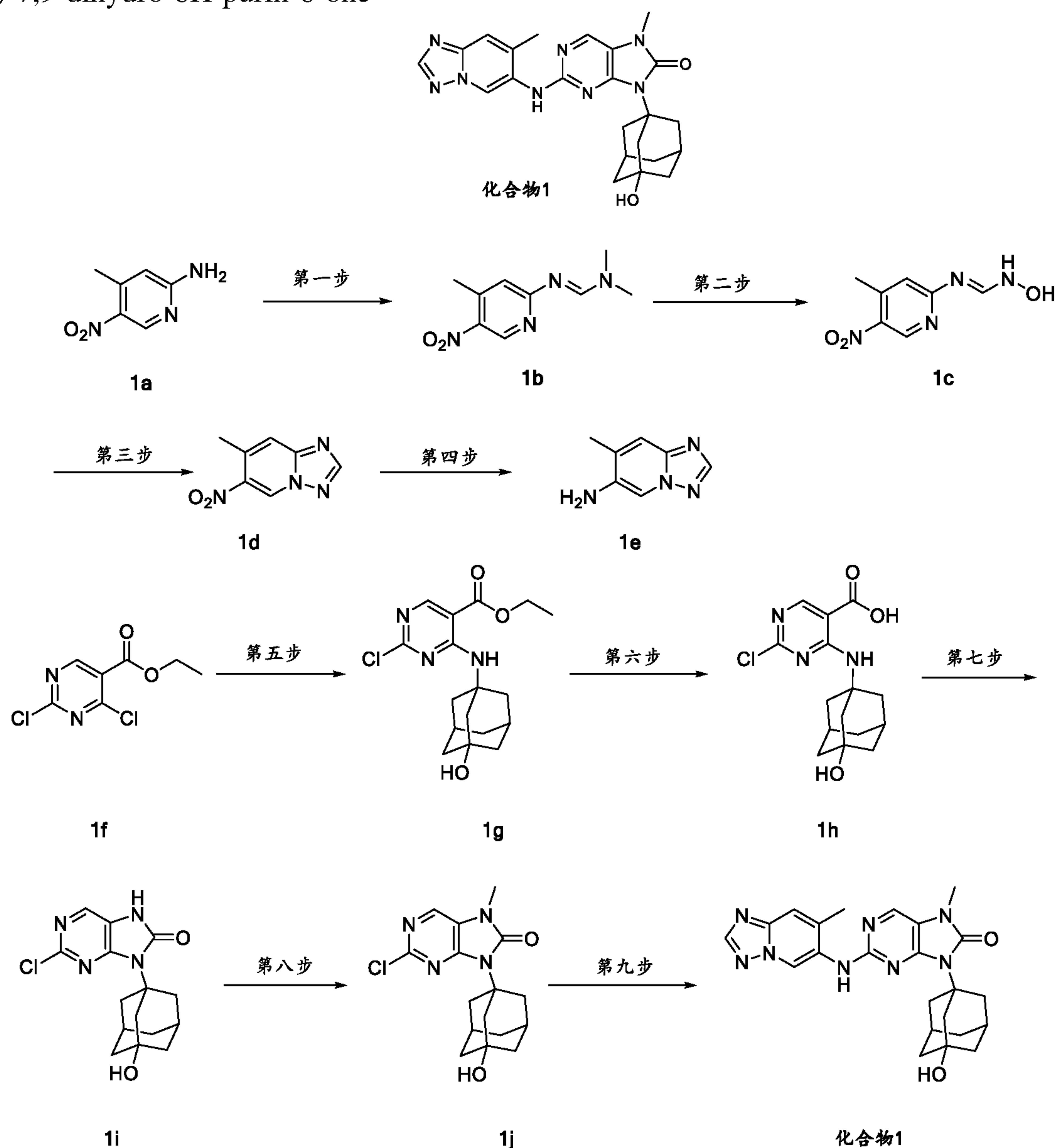
IC₅₀: 是指 DNA-PK 激酶的活性受到 50%抑制时化合物的浓度。

实施例

实施例 1

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 1)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

(E)-N,N-二甲基-N'-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲酰亚胺(1b)

(E)-N,N-dimethyl-N'-(4-methyl-5-nitropyridin-2-yl)formimidamide

将化合物 1a (30 g, 195.9 mmol)溶解于甲苯(300 mL)中, 室温下加入 N,N-二甲

基甲酰胺二甲基缩醛(90 mL, 587.7 mmol), 在 100°C下反应 2 h。反应结束后, 直接将反应液浓缩, 得到标题化合物 **1b** (黄色固体, 40.79 g, 产率 100%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

第二步:

(*E*)-*N*-羟基-*N'*-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲酰亚胺(**1c**)

(*E*)-*N*-hydroxy-*N'*-(4-methyl-5-nitropyridin-2-yl)formimidamide

将化合物 **1b** (40.79 g, 195.90 mmol)溶解于甲醇(300 mL)中, 室温下加入盐酸羟胺(27.22 g, 391.80 mmol), 在 65°C下反应 1 h。将反应液冷却至室温直接浓缩得到标题化合物 **1c** (黄色固体, 38 g, 产率 100%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 10.13 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

第三步:

7-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(**1d**)

7-methyl-6-nitro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridine

在 0°C下将 2,2,2-三氟乙酸酐(41 mL, 290.56 mmol)加入到化合物 **1c** (38 g, 193.71 mmol)的四氢呋喃(400 mL)溶液中。在 80°C下反应 1 h, 浓缩。所得固体用碳酸氢钠饱和溶液打浆(100 mL×3), 过滤后干燥得到标题化合物 **1d** (红色固体, 30 g, 产率 100%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

第四步:

7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺(**1e**)

7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-amine

将 Pd/C(10%, 湿载体)(0.8 g)添加到化合物 **1d** (8 g, 44.91 mmol)的甲醇(100 mL)溶液中, 在氢气氛围下室温反应过夜。过滤除去催化剂后浓缩得粗品, 甲醇中重结晶得标题化合物 **1e** (浅黄色纯品, 4 g, 产率 60%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.25 (s, 3H)。

第五步:

2-氯-4-((3-羟基金刚烷-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**1g**)

ethyl 2-chloro-4-((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将化合物 **1f** (5 g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 44.8 mmol)溶解于乙腈(20 mL)中, 在 0°C下加入 3-氨基金刚烷-1-醇(3.7 g, 22.1 mmol), 在室温下搅拌 20 h。加水 30 mL, 过滤析出的固体, 过滤用水洗 3 次, 浓缩得到标题化合物 **1g** (白色固体, 6.2 g, 产率 78%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.58-1.29(m, 7H)。

第六步:

2-氯-4-((3-羟基金刚烷-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**1h**)

2-chloro-4-((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将化合物 **1g** (6.2 g, 17.6 mmol)溶解于四氢呋喃 10 mL, 水 5 mL 中, 加入氢氧化锂(915 mg, 38.1 mmol), 室温下搅拌 1 h。将四氢呋喃旋干, 调 PH 为 4-5, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 过滤后干燥得到标题化合物 **1h** (白色固体, 5 g, 产率 81.9%)。

第七步:

2-氯-9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**1i**)

2-chloro-9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **1h** (2 g, 6.2 mmol) 溶解于二甲基乙酰胺(20 mL)中, 加入三乙胺(750 mg, 7.4 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.87 g, 6.8 mmol), 随后逐步升温至 120°C, 搅拌 1.5 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1 ~ 1:10)得到标题化合物 **1i** (白色固体, 780 mg, 产率 35%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.43 (d, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H)。

第八步:

2-氯-9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**1j**)

2-chloro-9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **1i** (780 mg, 2.4 mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在 0°C 下加入硫酸二甲酯(307 mg, 2.4 mmol)和碳酸铯 (1.5 g, 4.8 mmol), 在 0°C 下搅拌 1 h。随后加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 析出固体, 过滤得到标题化合物 **1j** (白色固体, 397 mg, 产率 49%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.30 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 2.43 (d, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.65-1.46 (m, 7H)。

第九步:

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **1**)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

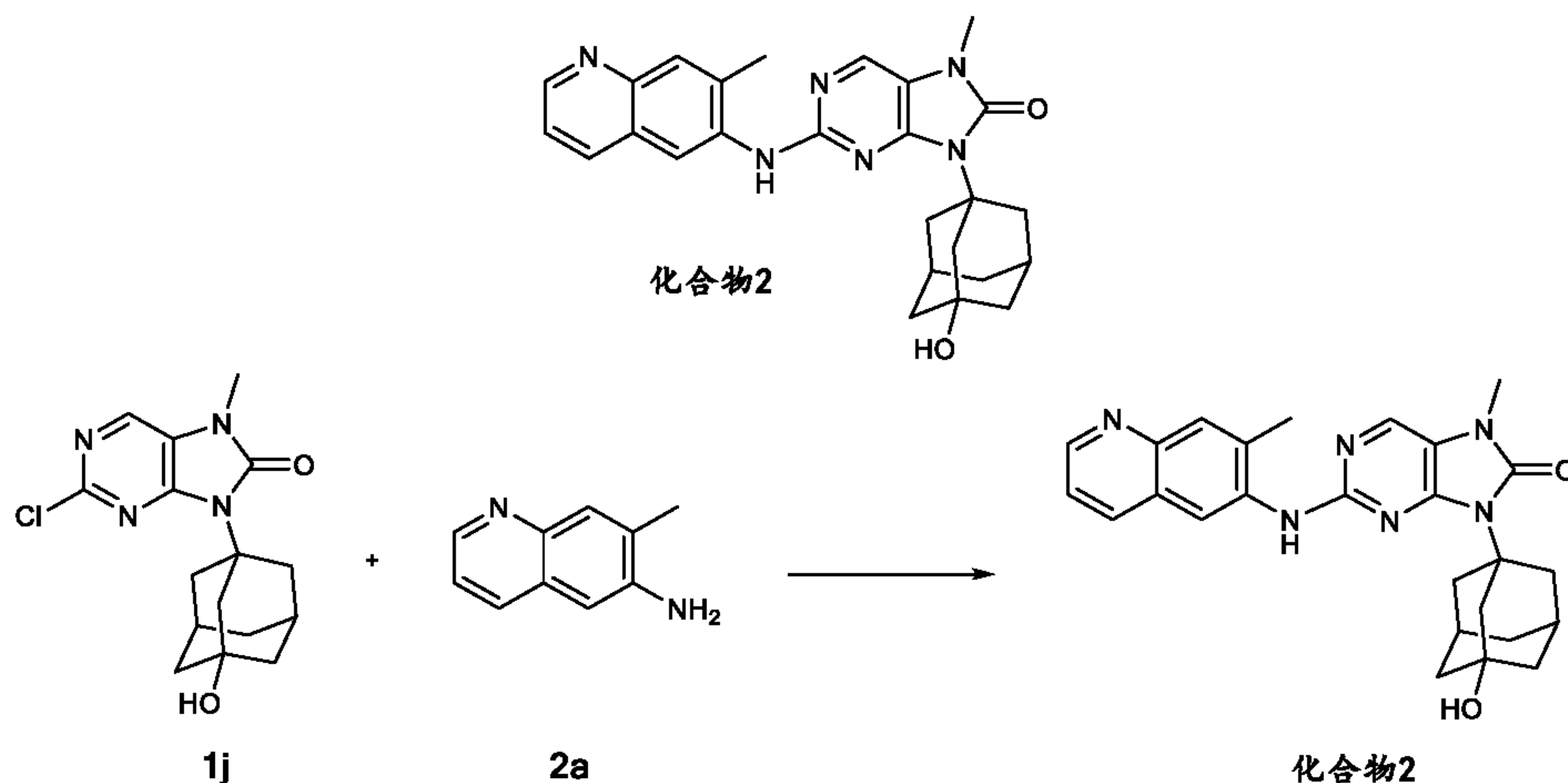
将化合物 **1j** (372 mg, 0.14 mmol)、化合物 **1e** (132 mg, 0.1 mmol)、碳酸铯(130 mg, 0.4 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(40 mg, 0.04 mmol)2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联苯 (50 mg, 0.08 mmol) 溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在 100°C 下搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到 化合物 **1** (白色固体, 12.6 mg, 产率 2.5%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.39 (d, 9H), 2.17 (s, 2H), 1.58-1.23 (m, 6H)。

实施例 2

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基喹啉-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **2**)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methylquinolin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **1j** (200 mg, 0.6 mmol)、7-甲基喹啉-6-胺 **2a** (94.6 mg, 0.6 mmol)、碳酸铯(384.4 mg, 1.2 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-

1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (55 mg, 0.06 mmol)溶解于二氧六环 2 mL 中, 氮气保护并换气, 在 110°C 搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 并通过 HPLC 制备得到**化合物 2** (黄色固体, 45 mg, 产率 35 %)。

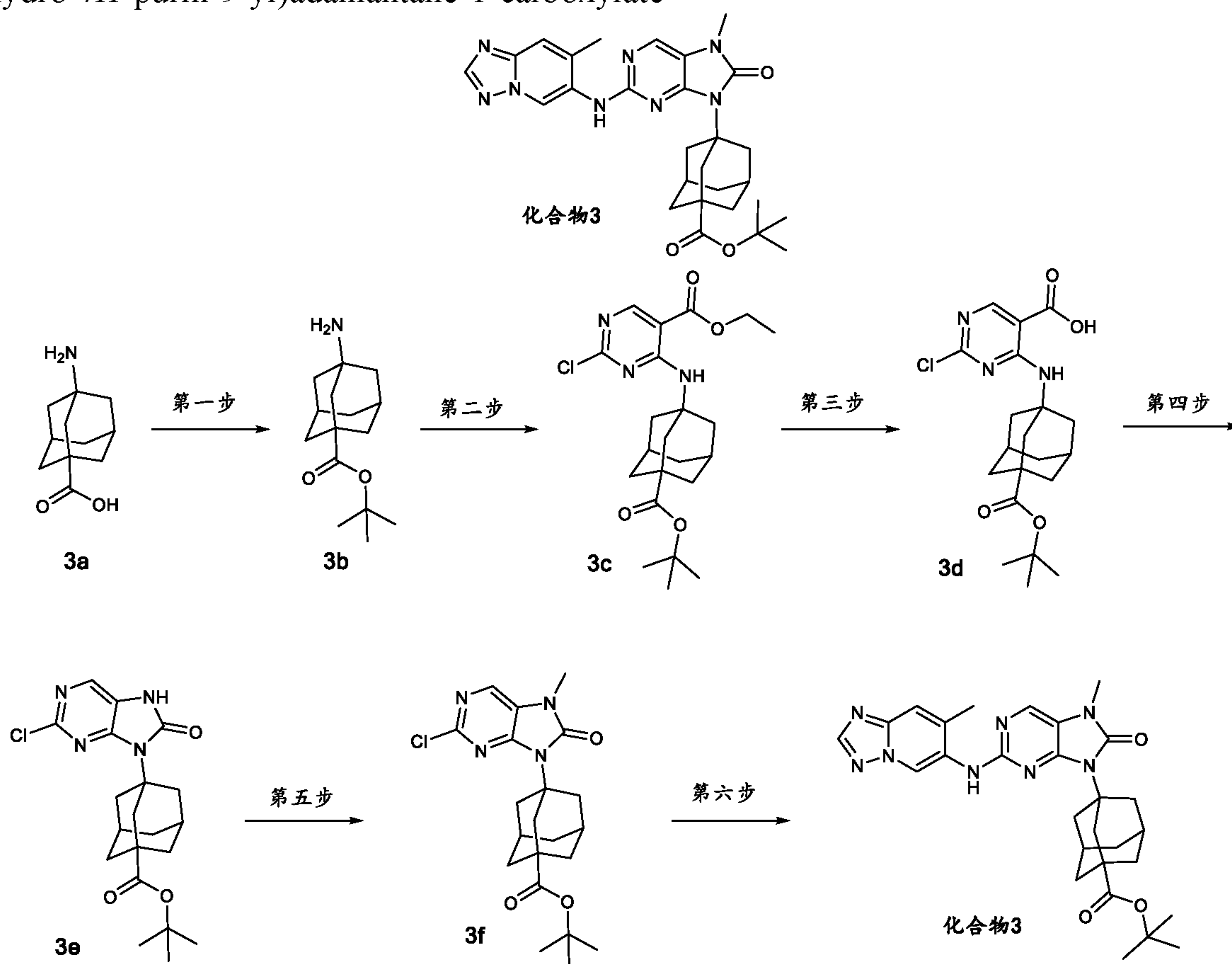
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.04 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.37-2.51 (m, 6H), 2.18 (s, 2H), 1.56 (q, 4H), 1.44 (q, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 457.20 [M+1]。

实施例 3

叔丁基-3-(7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯 (**化合物 3**)

tert-butyl 3-(7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate



第一步:

3-氨基金刚烷-1-羧酸叔丁酯 (**3b**)

tert-butyl 3-aminoadamantane-1-carboxylate

将化合物 **3a** (10 g, 51.21 mmol)溶于氯化亚砷 (70 mL), 90°C回流 1 h。将反应液直接浓缩, 并用甲苯 (50 mL)复溶后浓缩除去多余的氯化亚砷, 冰浴加入叔丁醇(60 mL), 随后室温反应 1 h, TLC 监测至反应完全, 直接将反应液浓缩, 收集固体得目标化合物 **3b** (白色固体, 12 g, 产率 93.22 %)。

LC-MS m/z (ESI) = 252.20 [M+1]。

第二步:

4-((3-(叔丁氧基羰基)金刚烷-1-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(**3c**)

ethyl 4-(((1s,3r,5R,7S)-3-(tert-butoxycarbonyl)adamantan-1-yl)amino)-2-chloropyrimidin

e-5-carboxylate

将化合物 **1f** (12 g, 54.29 mmol), 化合物 **3b** (13.65 g, 54.29 mmol), 碳酸钾 (15.01 g, 108.58 mmol) 溶于乙腈 (150 mL), 反应液在室温反应 16 h。TLC 监测反应结束, 过滤, 并用少量乙腈清洗固体, 将滤液合并后浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1/1)后得目标化合物 **3c** (白色固体, 15 g, 产率 63.38 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 2.00–2.18 (m, 8H), 1.61–1.73 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (t, 3H).

第三步:

4-((3-(叔丁氧基羰基)金刚烷-1-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**3d**)

4-((3-(tert-butoxycarbonyl)adamantan-1-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将化合物 **3c** (15 g, 34.41 mmol) 溶解于四氢呋喃 200 mL, 水 200 mL 中, 加入氢氧化锂 (1.65 g, 68.82 mmol), 室温搅拌 1 h。TLC 监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用 6N 盐酸调 pH 为 5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物 **3d** (白色固体, 14 g, 产率 99.75 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 2.01–2.17 (m, 8H), 1.57–1.77 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

LC-MS *m/z*(ESI) = 408.10 [M+1].

第四步:

3-(2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯(**3e**)

tert-butyl-3-(2-chloro-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **3d** (15 g, 36.77 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (150 mL) 中, 冰浴加入叠氮磷酸二苯酯 (7.91 mL, 36.77 mmol) 和三乙胺 (5.11 mL, 36.77 mmol), 将反应液室温搅拌 1 h 后升温至 120°C 继续反应 3 h。TLC 监测反应完全 (二氯甲烷/甲醇(v/v) = 4/1), 将反应液自然冷却至室温, 缓慢倒入 600 mL 冰水中, 出现大量固体, 过滤, 收集固体, 且用乙酸乙酯 (150 mL) 打浆, 真空干燥得目标化合物 **3e** (白色固体, 7.0 g, 产率 47.02 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.44–2.57 (m, 6H), 2.23 (s, 2H), 1.58–1.80 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

第五步:

叔丁基 3-(2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯 (**3f**)

tert-butyl 3-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **3e** (5g, 12.35 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 在 0°C 下加入碳酸铯 (6.04g, 18.52 mmol) 和硫酸二甲酯 (1.4 mL, 14.82 mmol), 室温反应 2 h。TLC 监测至反应完全, 加入 100 mL 水, 析出固体, 过滤, 干燥得到目标化合物 **3f** (白色固体, 5.0 g, 产率 96.64 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.43–2.56 (m, 6H), 2.24 (s, 2H), 1.54–1.80 (m, 6H), 1.38 (s, 9H).

第六步:

叔丁基 3-(7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯(化合物 **3**)

tert-butyl 3-(7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **1e** (500 mg, 3.37 mmol)、化合物 **3f** (1.41 g, 3.37 mmol)、碳酸铯 (2.31 g, 7.08 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钡 (II) 甲磺酸酯 (310 mg, 0.34 mmol) 溶解于二氧六环 (10 mL)

L), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到**化合物 3** (白色固体, 1.4 g, 产率 78.29 %).

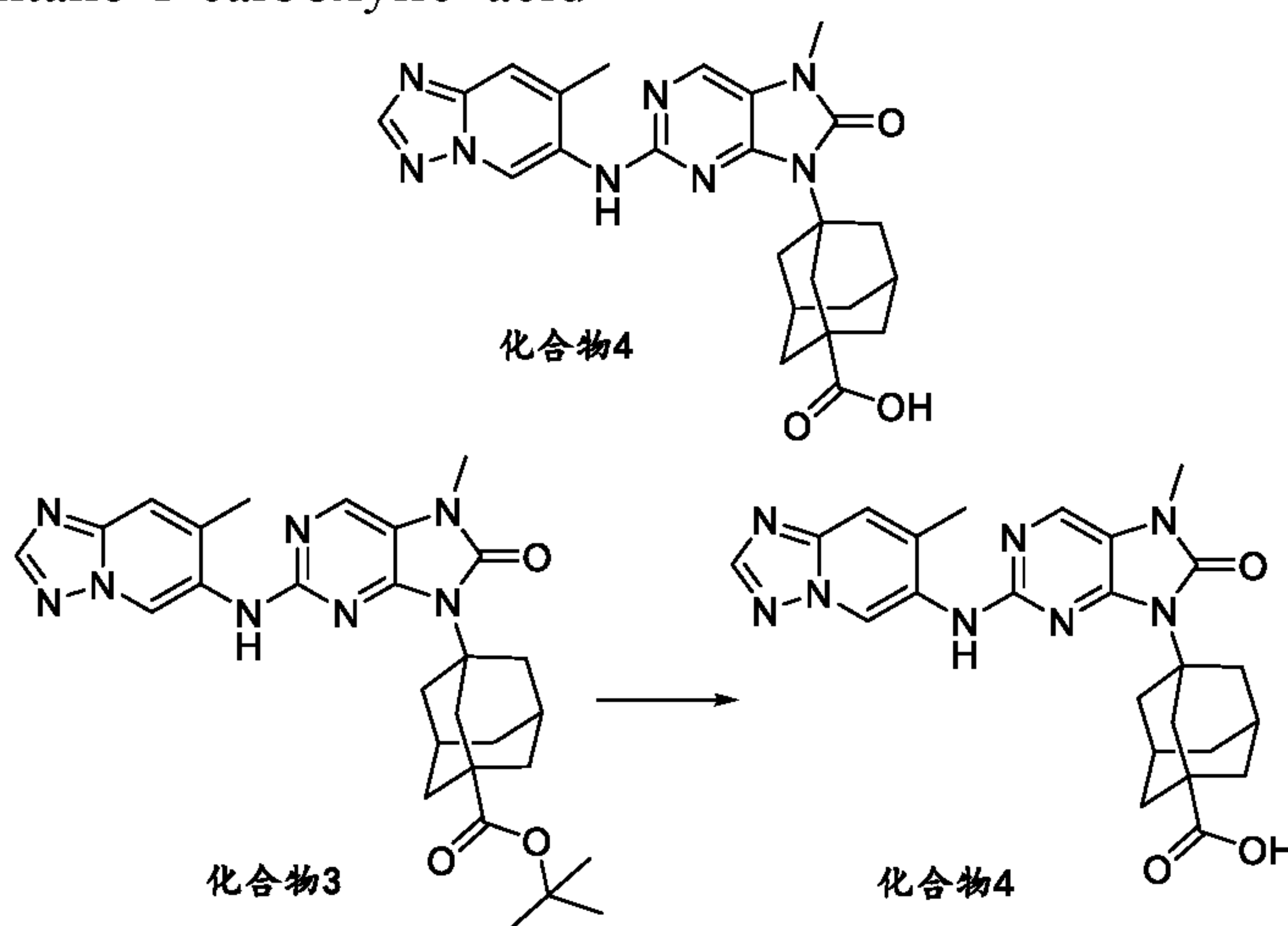
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.33-2.61 (m, 6H), 2.14 (s, 2H), 1.51-1.67 (m, 6H), 1.32 (s, 9H).

LC-MS $m/z(\text{ESI})=531.3$ [M+1].

实施例 4

3-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸 (**化合物 4**)

3-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylic acid



将**化合物 3** (1.4 g, 2.64 mmol) 溶于 4N 盐酸二氧六环溶液(100 mL), 混合物室温反应 16 h 后, 浓缩, 经中压制备后得 **化合物 4** (浅黄色固体, 1.4 g, 产率 99%).

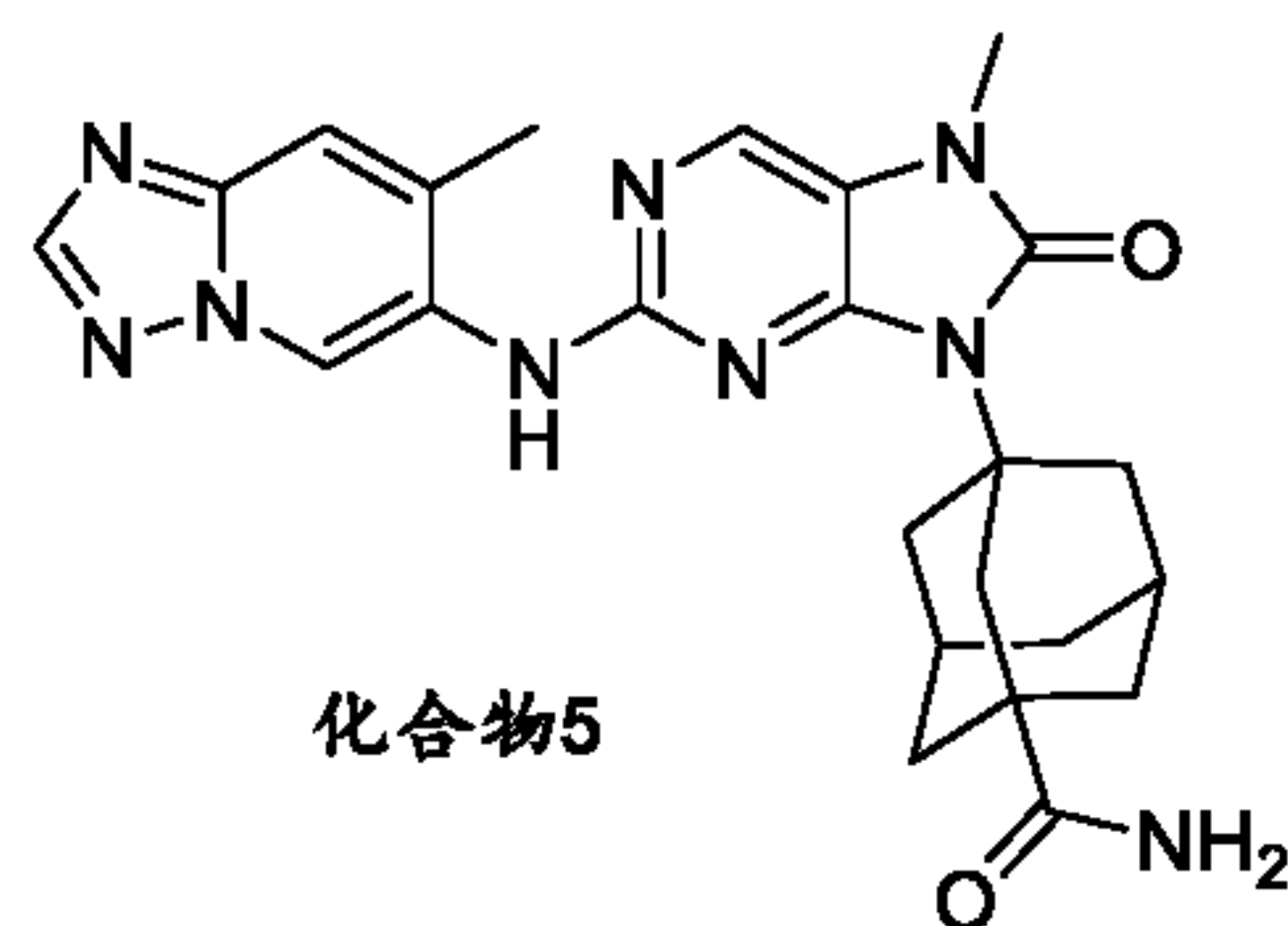
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.41-2.58 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.56-1.71 (m, 6H).

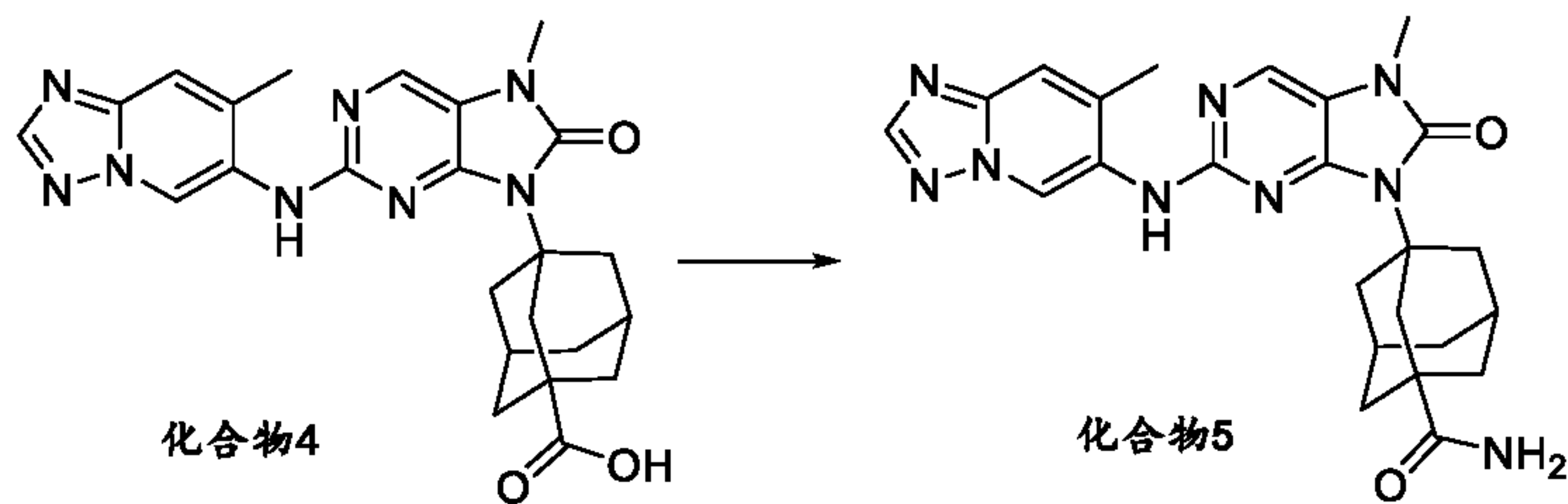
LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 475.20$ [M+1].

实施例 5

3-(7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-8-氧代-8,9-二氢-7 氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲酰胺 (**化合物 5**)

3-(7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxamide





将**化合物4** (0.5 g, 1.05 mmol), 氯化铵(0.56 g, 10.50 mmol), 三乙胺(0.73 mL, 5.25 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL), 冰浴加入HATU (0.6g, 1.58 mmol), 混合物室温反应 1 h, 加水(30 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相干燥浓缩得**化合物5** (白色固体, 0.14 g, 产率 28.16 %).

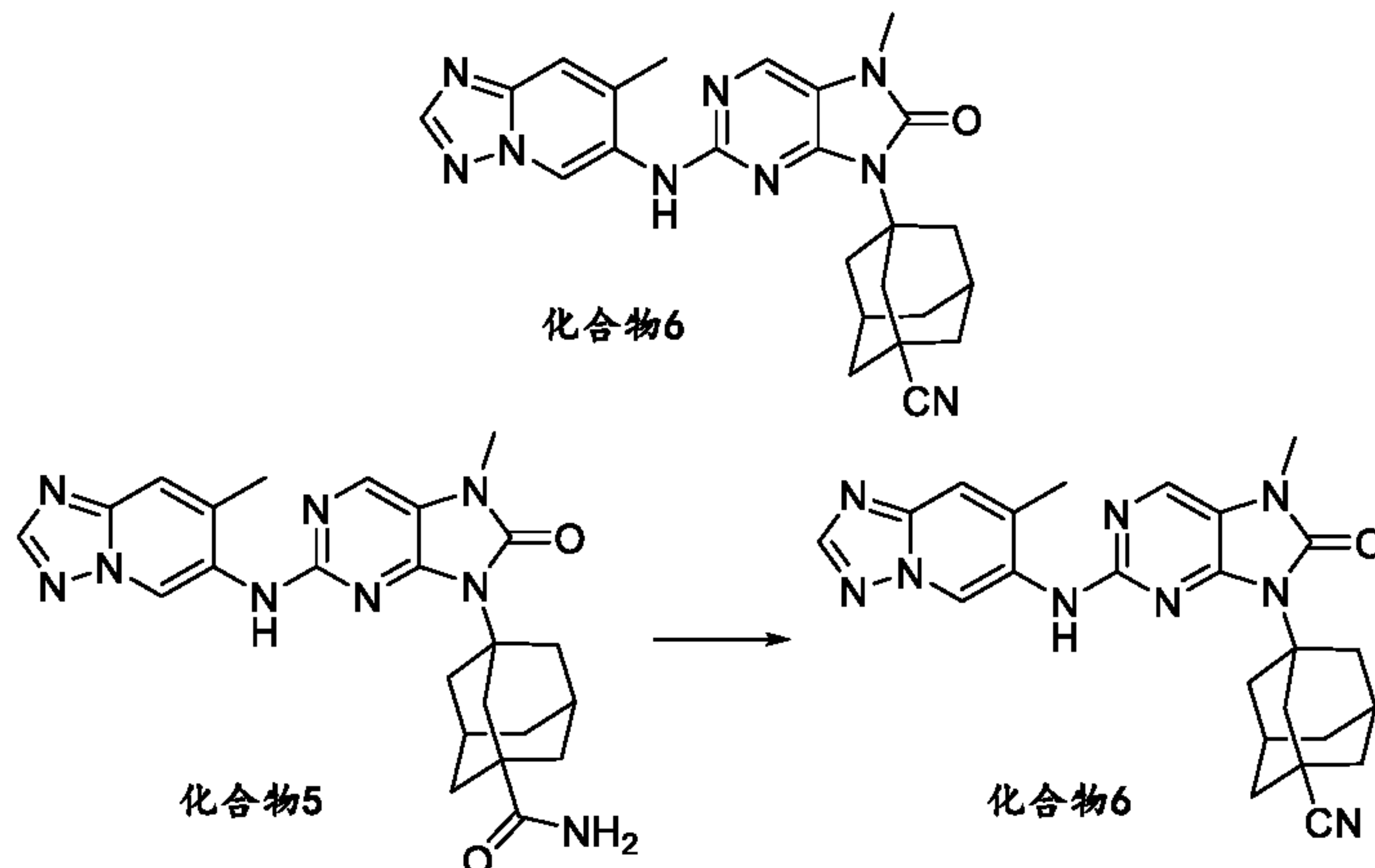
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.33-2.62 (m, 9H), 2.15 (s, 2H), 1.51-1.73 (m, 4H).

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 474.3$ [M+1].

实施例 6

3-(7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲腈 (**化合物6**)

3-(7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile



将**化合物5** (130 mg, 0.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 冰浴加入吡啶 (90 mg, 1.08 mmol), 三氟乙酸酐(170 mg, 0.81 mmol), 保持温度继续反应 1 h, 加入甲醇 (20 mL), 浓缩粗品。将粗品复溶解于乙酸乙酯 (50 mL), 分别用 15 % NaHCO_3 (50 mL), 饱和食盐水 (50 mL), 干燥, 浓缩得**化合物6** (浅黄色固体, 60 mg, 产率 48.78 %).

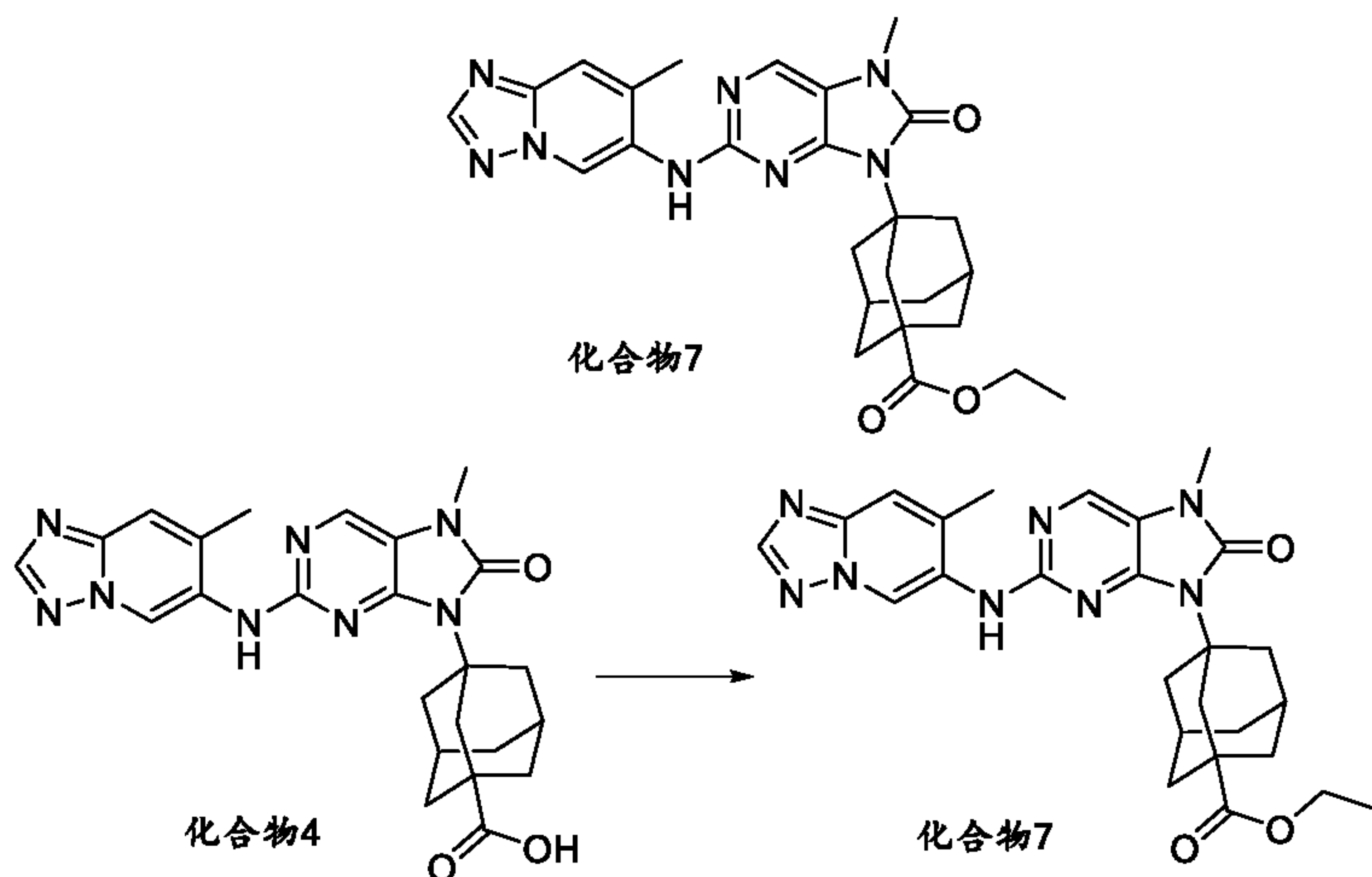
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.44-2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.91-1.94 (m, 4H), 1.53-1.62 (m, 2H).

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 456.2$ [M+1].

实施例 7

乙基-3-(7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-8-氧代-8,9-二氢-7-氢-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸酯 (**化合物7**)

ethyl-3-(7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate



将 **化合物 4** (0.5 g, 1.05 mmol) 溶于乙醇(20 mL),滴加 2 滴浓硫酸,反应液直接加热至 90°C回流 2 h。LCMS 监测反应完全,恢复到室温加入碳酸钠固体至无气泡产生,过滤,浓缩得粗品。经中压分离(100% 乙腈)制备得**化合物 7** (白色固体, 0.3 g, 产率 56.85 %)。

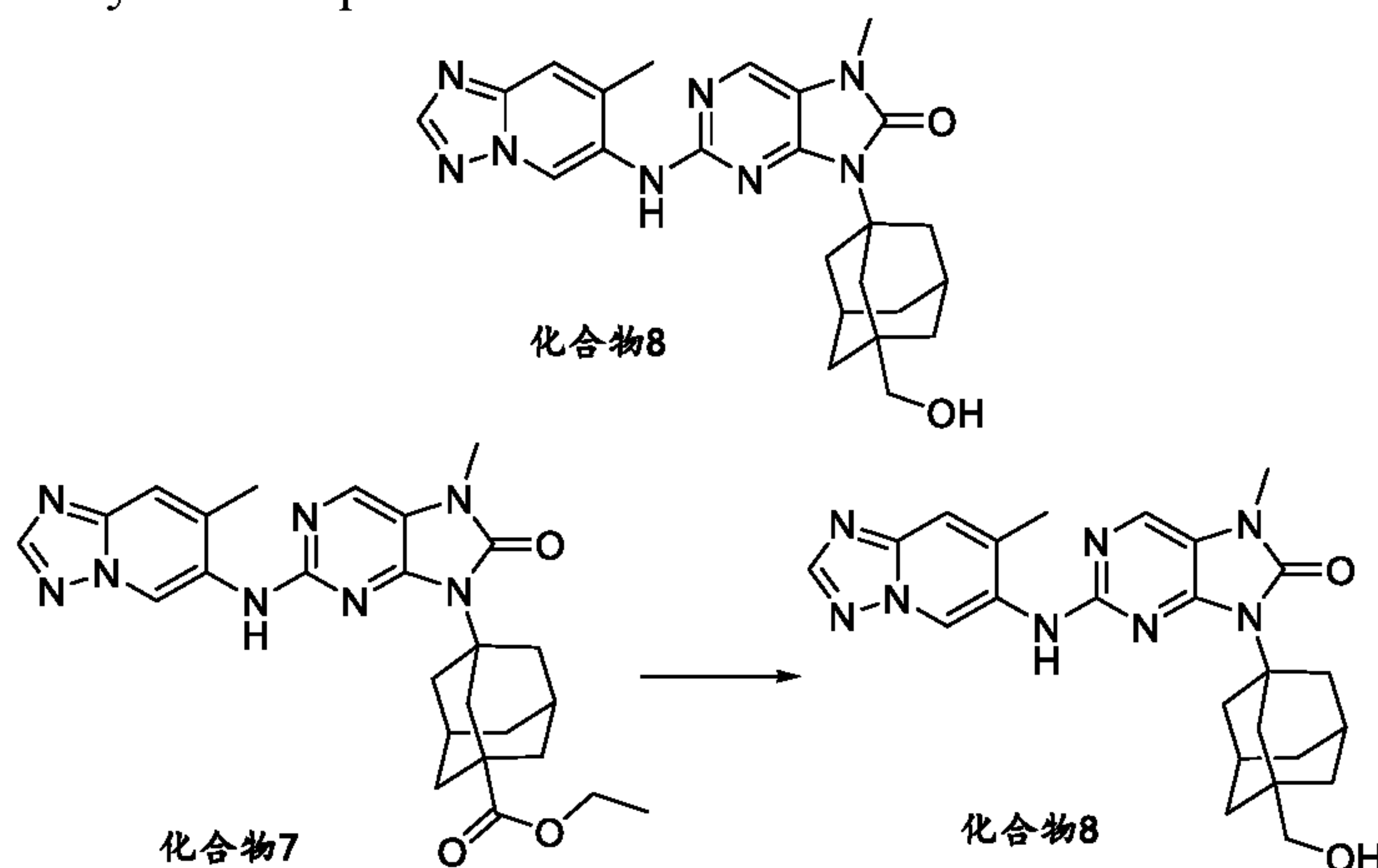
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.41–2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.57–1.71 (m, 6H), 1.10 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 503.3 [M+1]。

实施例 8

7-甲基-2-[[[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-9-[3-(羟甲基)金刚烷-1-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮 (**化合物 8**)

7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-[3-(hydroxymethyl)adamantan-1-yl]-8,9-dihydro-7H-purin-8-one



将**化合物 7** (200 mg, 0.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 冰浴加入四氢铝锂 (0.8 mL, 0.8 mmol, 1M), 保持冰浴反应 30 min, 依次加入去离子水 30 μL , 15% 氢氧化钠溶液, 去离子水 90 μL , 1 g 无水硫酸镁, 继续室温搅拌 30 min 后过滤, 浓缩滤液得粗品, 经过柱层析分离得**化合物 8** (白色固体, 60 mg, 产率 32.01 %)。

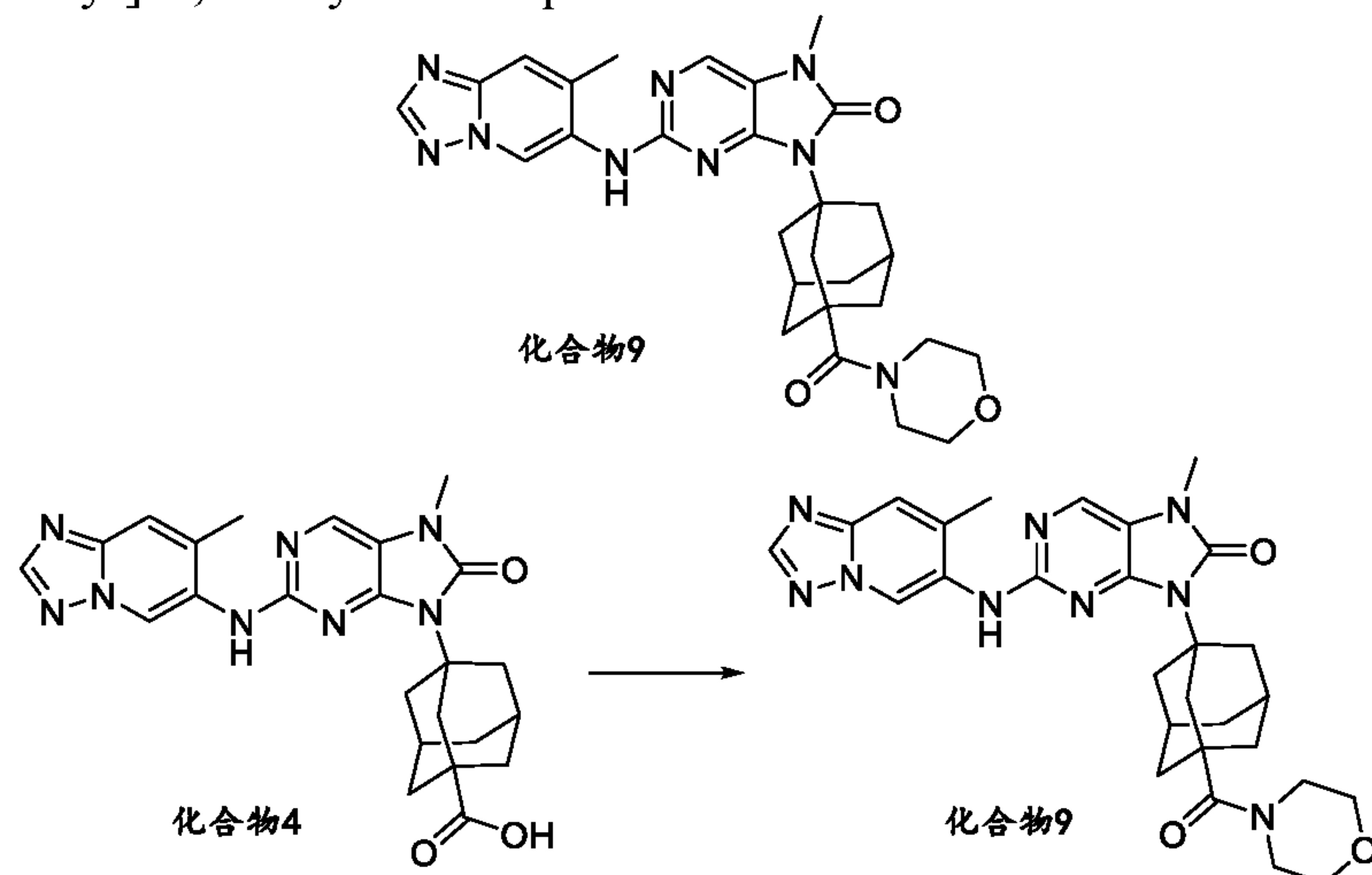
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (d, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.10 (s, 2H) 1.36–1.58 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = 461.2 [M+1]。

实施例 9

7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-9-[3-(吗啉-4-羰基)金刚烷-1-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮 (**化合物 9**)

7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-[3-(morpholine-4-carbonyl)adamantan-1-yl]-8,9-dihydro-7H-purin-8-one



将**化合物 4** (50 mg, 0.11 mmol), 吗啉(28.75 mg, 0.33 mmol), 三乙胺(55.65 mg, 0.55 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 在冰浴下加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(209.13 mg, 0.55 mmol)。反应室温继续反应 1 h。TLC 监测反应结束, 加入水(30 mL)稀释后用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 干燥浓缩后得粗产品。经中压制备得**化合物 9** (白色固体, 22 mg, 产率 35.73 %)。

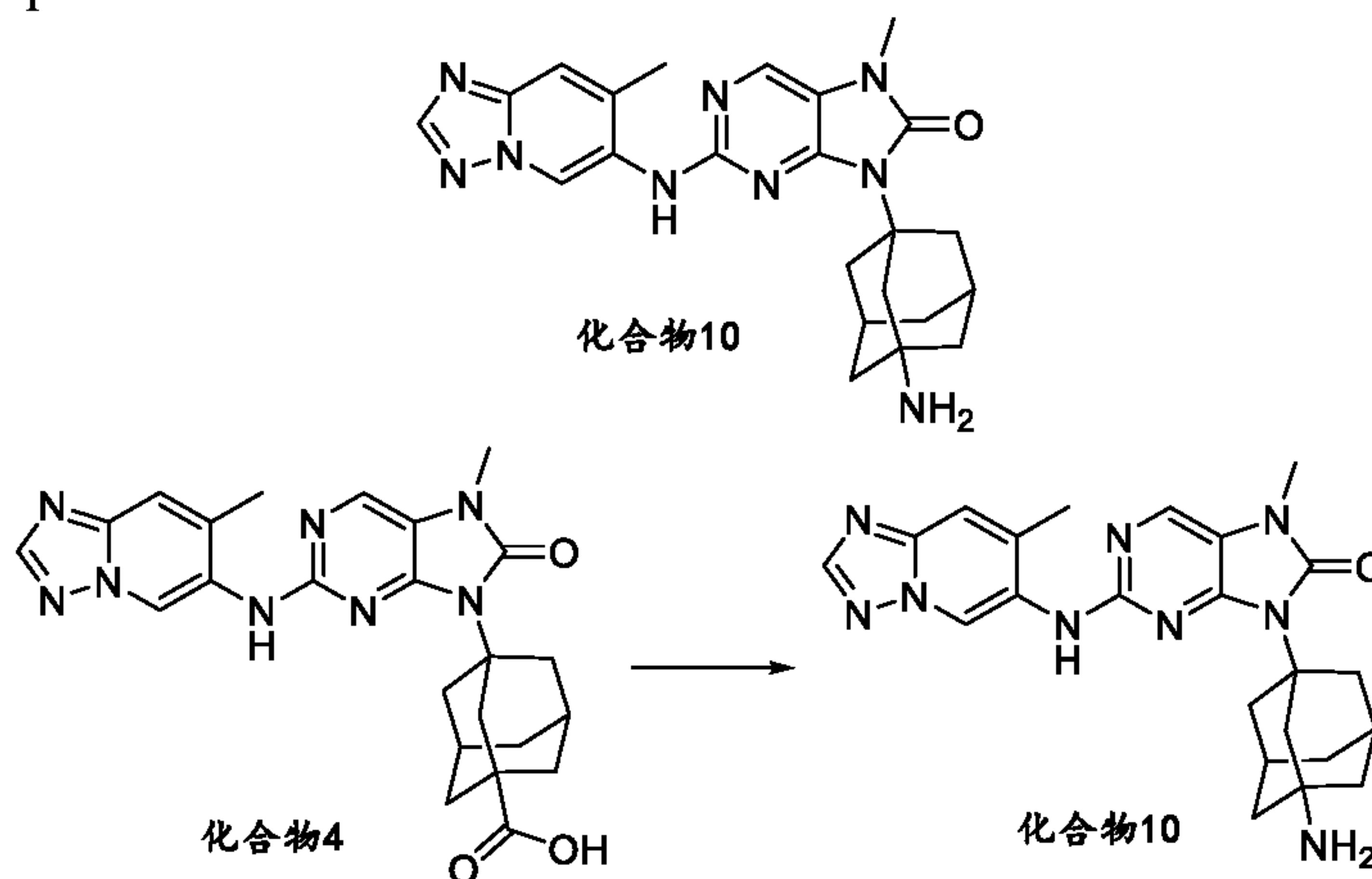
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.51 (d, 7H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (d, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (d, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.79-1.85 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 544.30 [M+1]。

实施例 10

7-甲基-2-[(7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基]-9-[3-氨基金刚烷-1-基]-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮 (**化合物 10**)

7-methyl-2-[(7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-[3-aminoadamantan-1-yl]-8,9-dihydro-7H-purin-8-one



将**化合物 4** (50 mg, 0.11 mmol)溶于叔丁醇(10 mL), 冰浴下加入叠氮磷酸二苯酯(42.39 mg, 0.11 mmol),三乙胺(11.13 mg, 0.11 mmol), 反应液在室温反应 1 h 后, 90°C 回流 1 h。将反应液自然降温至室温, 缓慢加入 2 mL 浓硫酸中, 将所得液体再次滴入 50 mL 冰水中, 将所得液体浓缩至干, 经中压制备后得**化合物 10** (白色固体, 4 mg, 产率 7.92 %)。

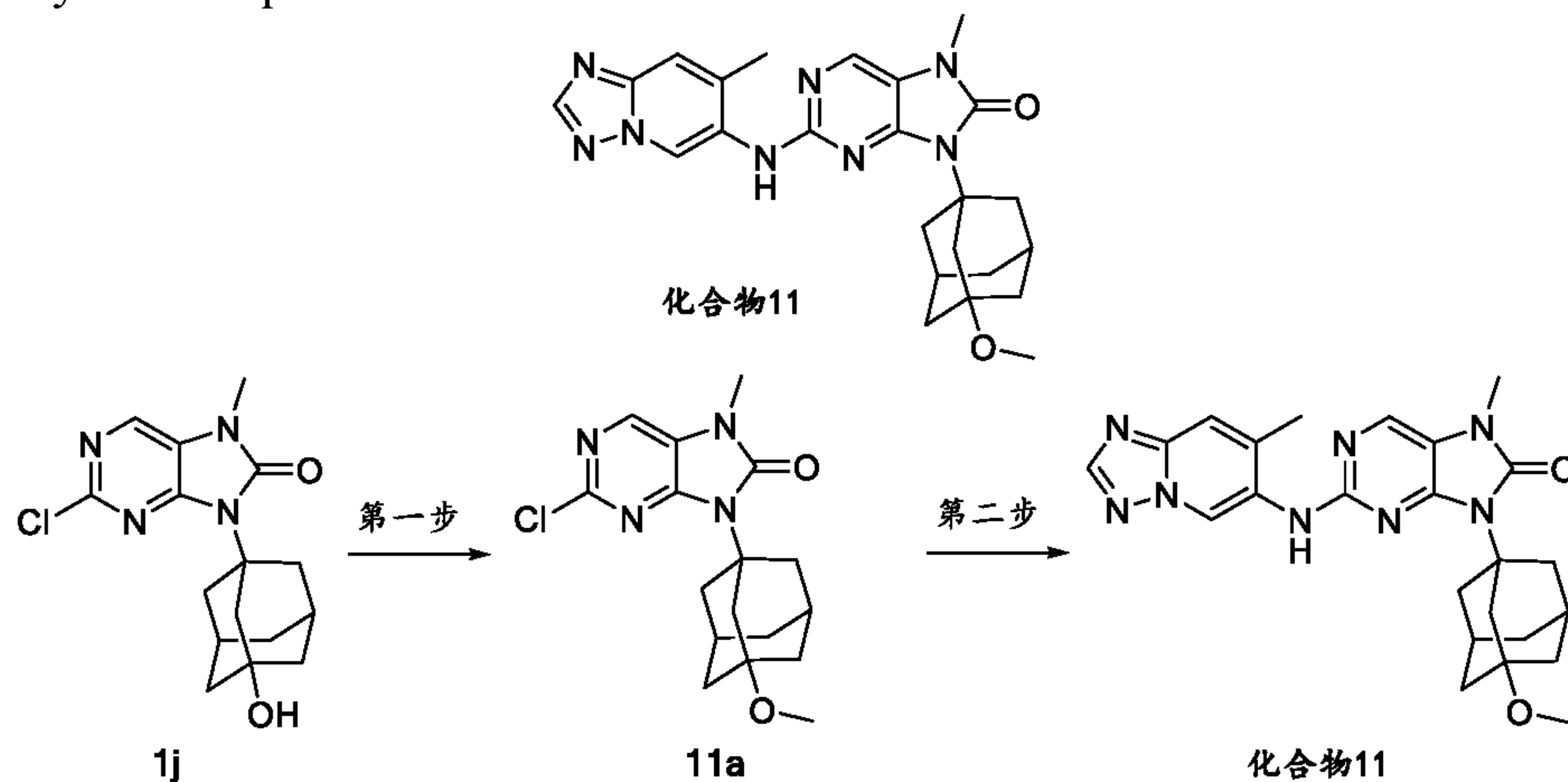
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.32-2.44 (m, 9H), 2.15 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.41-1.53 (m, 6H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 446.20$ $[\text{M}+1]$ 。

实施例 11

9-(3-甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7, 9-二氢-8 氢-嘌呤-8-酮 (化合物 11)

9-(3-methoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

2-氯-9-(3-甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-7,9-二氢-8 氢-嘌呤-8-酮(11a)

2-chloro-9-(3-methoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-7, 9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 1j (160 mg, 0.48 mmol)和氢化钠(38.23 mg, 0.96 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 氮气保护并换气, 冰浴下滴加碘甲烷(101.75 mg, 0.72 mmol), 在室温搅拌 1 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到化合物 11a (白色固体, 100 mg, 产率 59.72 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.38-2.46 (m, 6H), 2.33 (s, 2H), 1.50-1.72 (m, 6H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 349.10$ $[\text{M}+1]$ 。

第二步:

9-(3-甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7, 9-二氢-8 氢-嘌呤-8-酮(化合物 11)

9-(3-methoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 11a (120 mg, 0.34 mmol)、碳酸铯(220 mg, 0.68 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(30 mg, 0.03 mmol)溶解于二氧六环(5 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到化合物 11 (白色固体, 12 mg, 产率 7.66 %)。

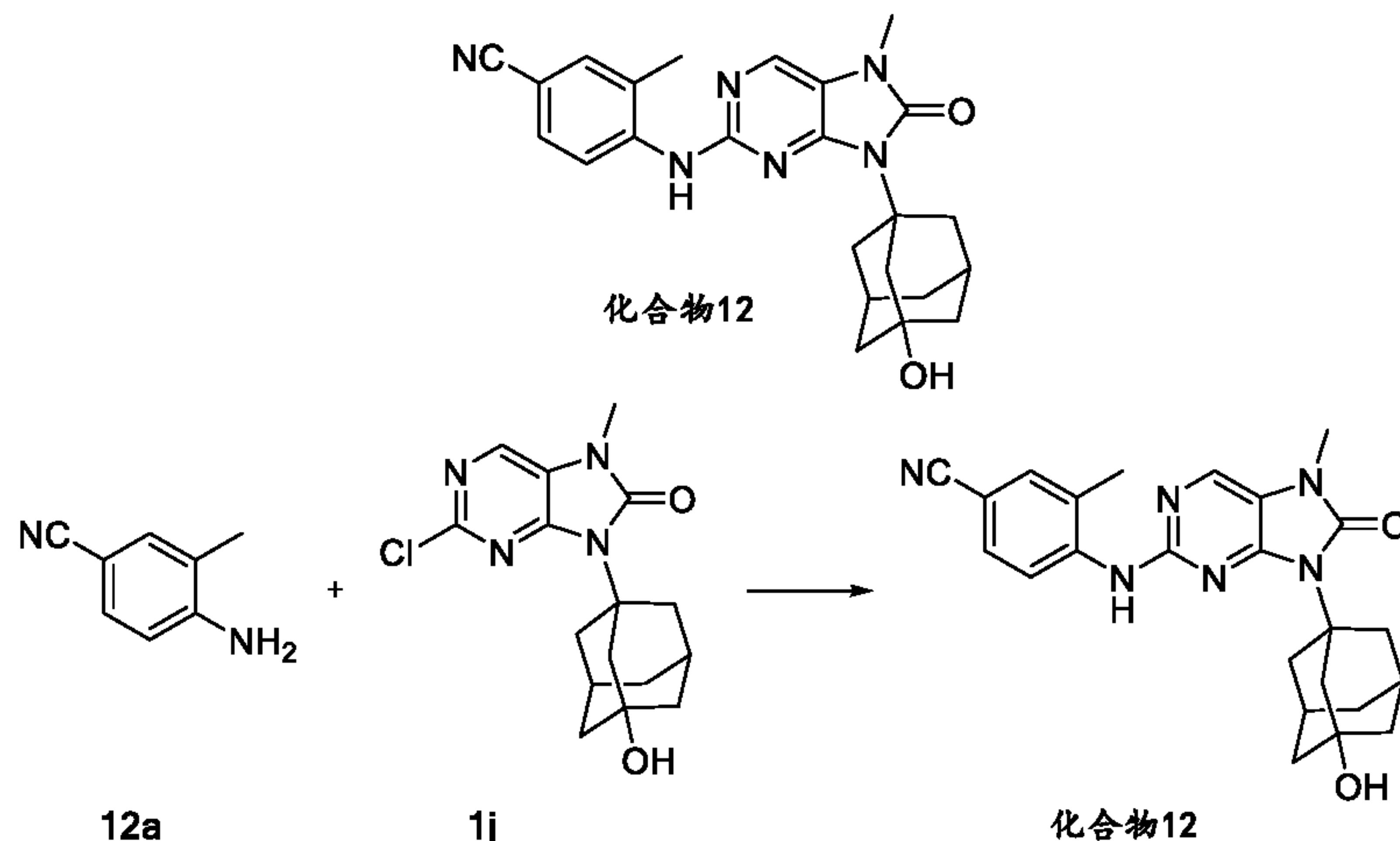
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.36-2.38 (m, 9H), 2.22 (s, 2H), 1.60-1.42 (m, 6H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 461.2$ $[\text{M}+1]$ 。

实施例 12

4-((9-3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯腈 (化合物 12)

4-((9-3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



将化合物 **12a** (100 mg, 0.76 mmol)、化合物 **1j** (250 mg, 0.76 mmol)、碳酸铯(500 mg, 1.52 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(70 mg, 0.08 mmol)溶解于二氧六环(10 mL)，氮气保护并换气，在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束，将反应液倒入冰水中，搜集固体，将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)，得到**化合物 12** (白色固体，60 mg，产率 17.61 %)。

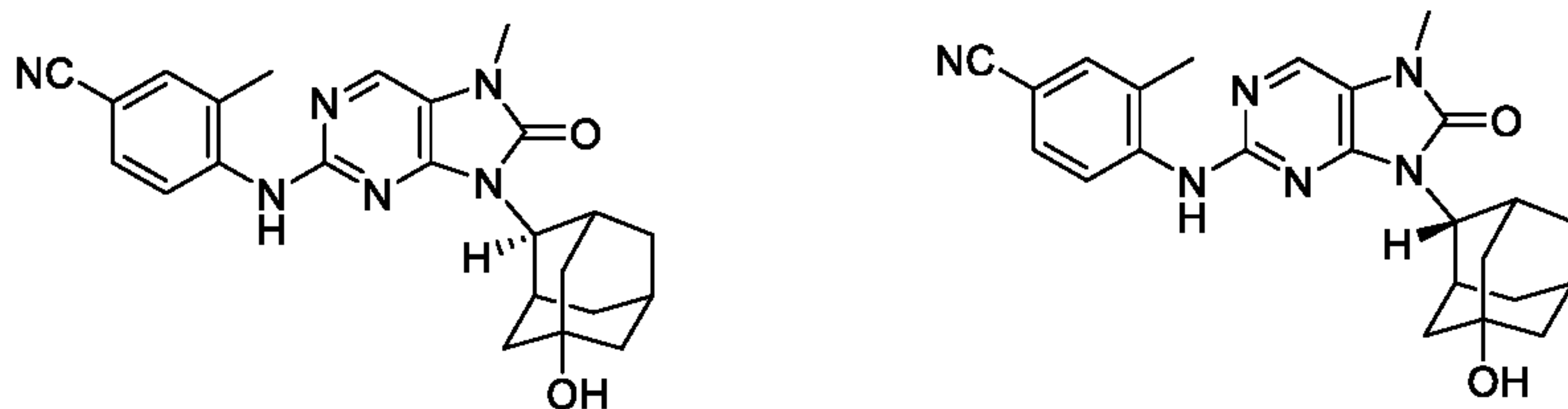
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.37 (m, 9H), 2.24 (s, 2H), 1.46 – 1.66 (m, 6H)。

LC-MS *m/z*(ESI) = 431.20 [M+1]。

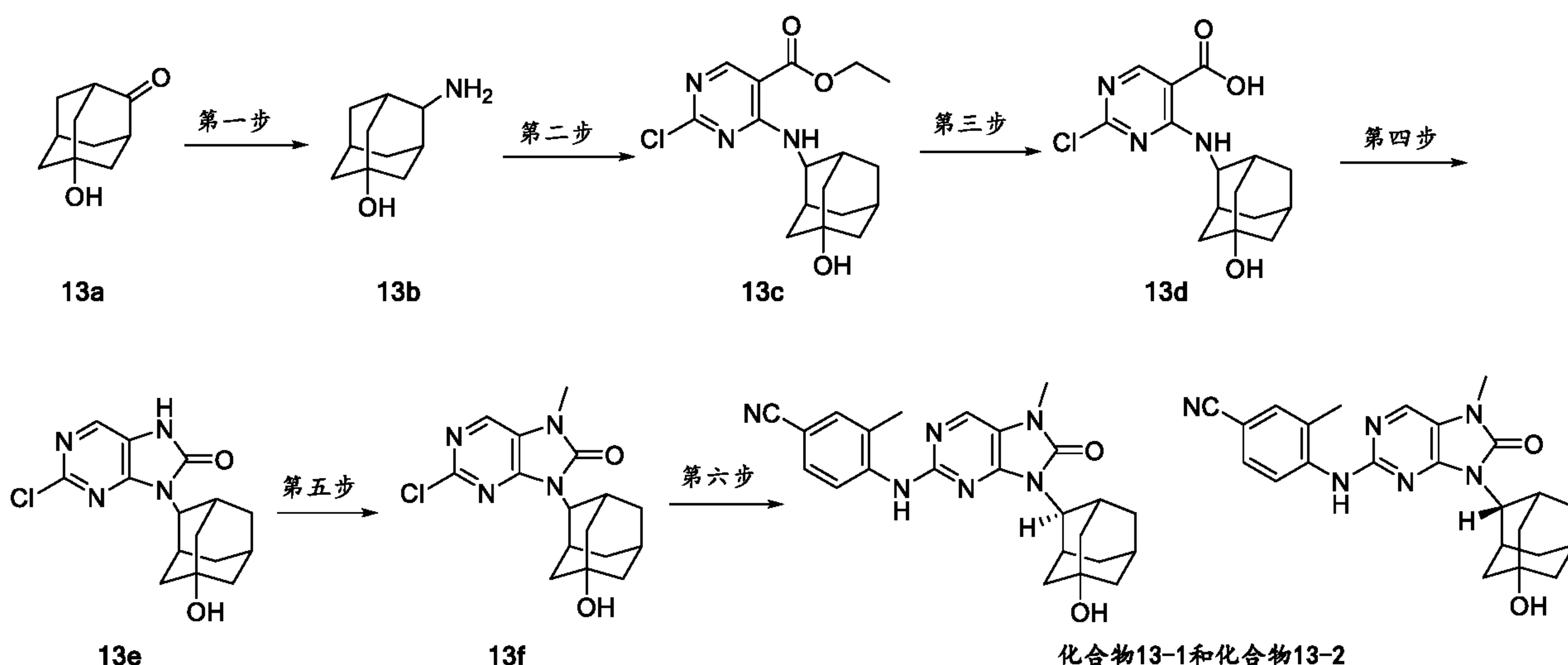
实施例 13

4-((9-(5-羟基金刚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物 13)

4-((9-(5-hydroxyadamantan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



化合物13-1和化合物13-2

**第一步:**4-氨基金刚烷-1-醇 (**13b**)

4-aminoadamantan-1-ol

将化合物 **13a** (9 g, 54.2 mmol)溶解于甲醇(50 mL), 加入 4A 分子筛 910 mg, 然后加入 10 mL 氨甲醇溶液, 在室温搅拌 20 h。TLC 监测至反应完全, 过滤并浓缩得到化合物 **13b** (白色固体, 7.8 g, 产率 85%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 4.256(m, 1H), 2.735 (d, 1H), 1.936 (m, 4H), 1.792 (m, 1H), 1.698 (s, 1H), 1.578 (m, 8H), 1.216 (m, 2H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 168.2$ [M+1]。**第二步:**2-氯-4-((5-羟基金刚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**13c**)

ethyl 2-chloro-4-((5-hydroxyadamantan-2-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

化合物 **1f** (7.8 g, 46.7 mmol), 碳酸钾(6.2 g, 44.8 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在 0°C下加入化合物 **13b** (10.3 g, 46.7 mmol), 在室温搅拌 20 h。加水 30 ml, 析出白色固体, 过滤即得到化合物 **13c** (白色固体, 10 g, 产率 92%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.79 (t, 1H), 8.640 (d, 1H), 4.345(m, 2H), 4.123 (m, 1H), 2.086(s, 2H), 1.767(m, 1H), 1.607 (m, 2H), 1.353 (m, 9H), 1.212(m, 3H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 353.2$ [M+1]。**第三步:**2-氯-4-((5-羟基金刚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**13d**)

2-chloro-4-((5-hydroxyadamantan-2-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将化合物 **13c** (10 g, 28.4 mmol)溶解于四氢呋喃 50 mL, 水 30 mL 中, 加入氢氧化锂(2.4 g, 56.8 mmol), 室温搅拌 1 h。TLC 监测反应结束, 四氢呋喃旋干, 调 PH 为 4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到化合物 **13d** (白色固体, 8.6 g, 产率 83%), 直接进行下一步实验。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.903 (s, 1H), 9.034 (d, 1H), 8.583(d, 1H), 4.038(m, 1H), 2.089(m, 3H), 1.686(m, 9H), 1.521 (m, 2H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 325.2$ [M+1]。**第四步:**2-氯-9-(5-羟基金刚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**13e**)

2-chloro-9-(5-hydroxyadamantan-2-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **13d** (4 g, 12.3 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10mL), 加入三乙胺(1.2 g, 12.3 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.4 g, 12.3 mmol), 随后逐步升温至 120°C, 搅拌 1.5 h。TLC 监测反应结束, 加水 30ml 析出白色固体, 过滤得到化合物 **13e** (白色固体, 1.3

6 g, 产率 36%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.606 (s, 1H), 8.098(d, 1H), 4.446(m, 1H), 4.223 (d, 1H), 2.999 (m, 2H), 2.128 (m, 3H), 1.780 (m, 6H), 1.460(m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 321.2 [M+1]。

第五步:

2-氯-9-(5-羟基金刚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(13f)

2-chloro-9-(5-hydroxyadamantan-2-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 13e (1.36 g, 4.25 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在 0°C下加入硫酸二甲酯(535.5 mg, 4.25 mmol)和碳酸铯(923 mg, 7.8 mmol), 0°C搅拌 1 h。TLC 监测反应结束, 随后加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 有固体析出, 过滤得到化合物 13f (白色固体, 423 mg, 产率 63%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.327 (s, 1H), 4.489 (d, 1H), 4.203(d, 1H), 3.330 (s, 3H), 2.989 (s, 2H), 2.079(m, 3H), 1.730 (m, 6H), 1.455 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 335.2 [M+1]。

第六步:

4-((9-(5-羟基金刚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物 13)

4-((9-(5-hydroxyadamantan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile

将化合物 13f (314 mg, 1.0 mmol)、化合物 12a (132 mg, 1.0 mmol)、碳酸铯 (977 mg, 3 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(146 mg, 0.16 mmol)2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (90.6 mg, 0.1 mmol)溶解于二氧六环, 氮气保护并换气, 在 100°C搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 并通过 HPLC 制备得到化合物 13(即化合物 13-1 和化合物 13-2), 两个白色固体, 化合物 13-1(45 mg, 产率 13 %, RT = 5.55, dr%: 99.56%), 化合物 13-2(30 mg, 9.8%, RT = 5.70, dr%: 99.18%)。流动相: 乙腈 / 0.01 mol/L NH₄HCO₃-H₂O=46/54; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 20 mL/min; 二极管阵列检测器波长 200-300 nm。

化合物 13-1:

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (d, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.68-1.79 (d, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.38 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 431.2 [M+1]。

化合物 13-2:

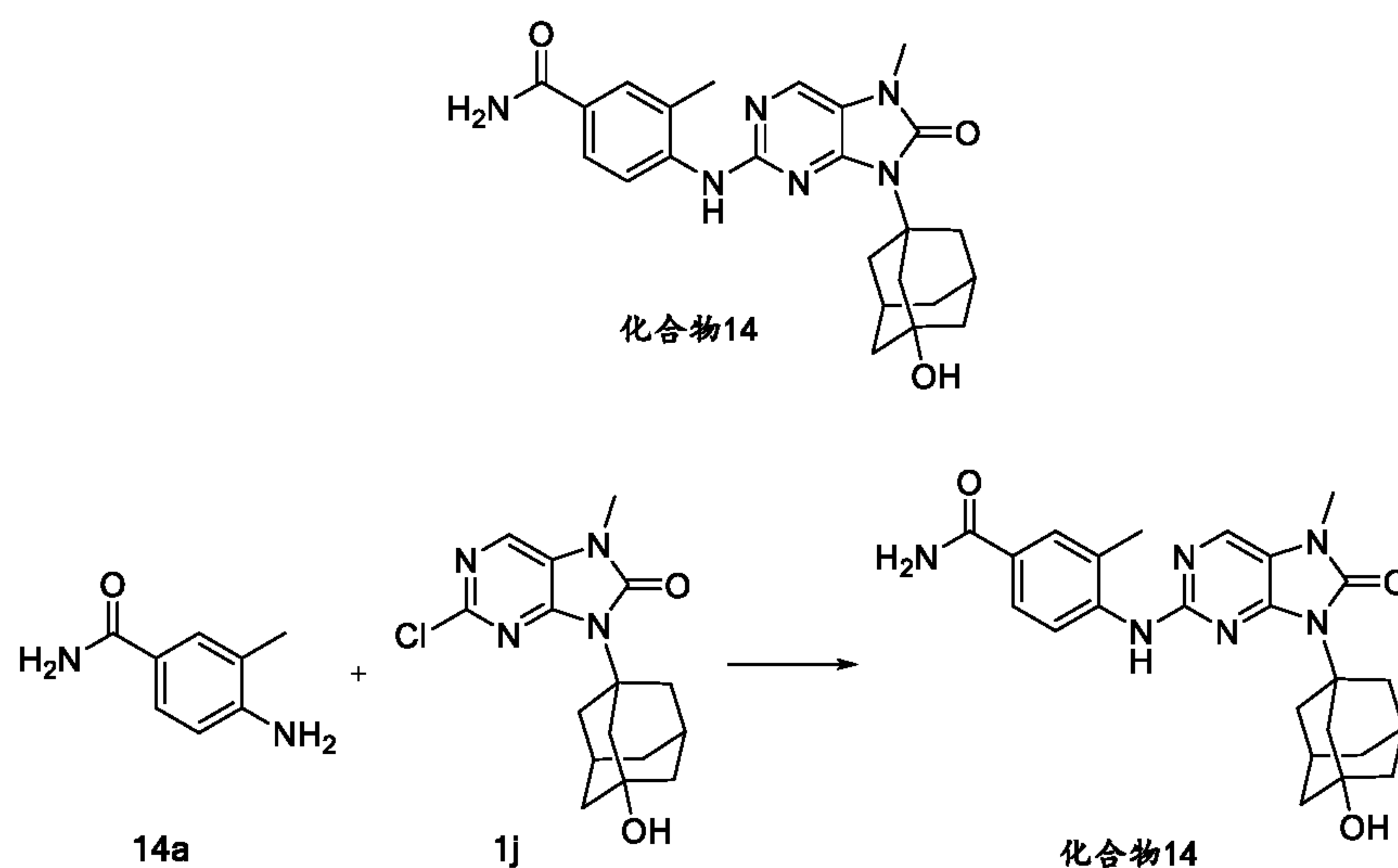
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 3H), 1.67-1.76 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.44 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 431.2 [M+1]。

实施例 14

4-((9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲酰胺 (化合物 14)

4-((9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzamide



将化合物 **14a** (100 mg, 0.76 mmol)、化合物 **1j** (270 mg, 0.8 mmol)、碳酸铯(440 mg, 1.34 mmol)、[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(61 mg, 0.08 mmol)溶解于二氧六环 (10 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得到**化合物 14** (白色固体, 60 mg, 产率 17.61 %)。

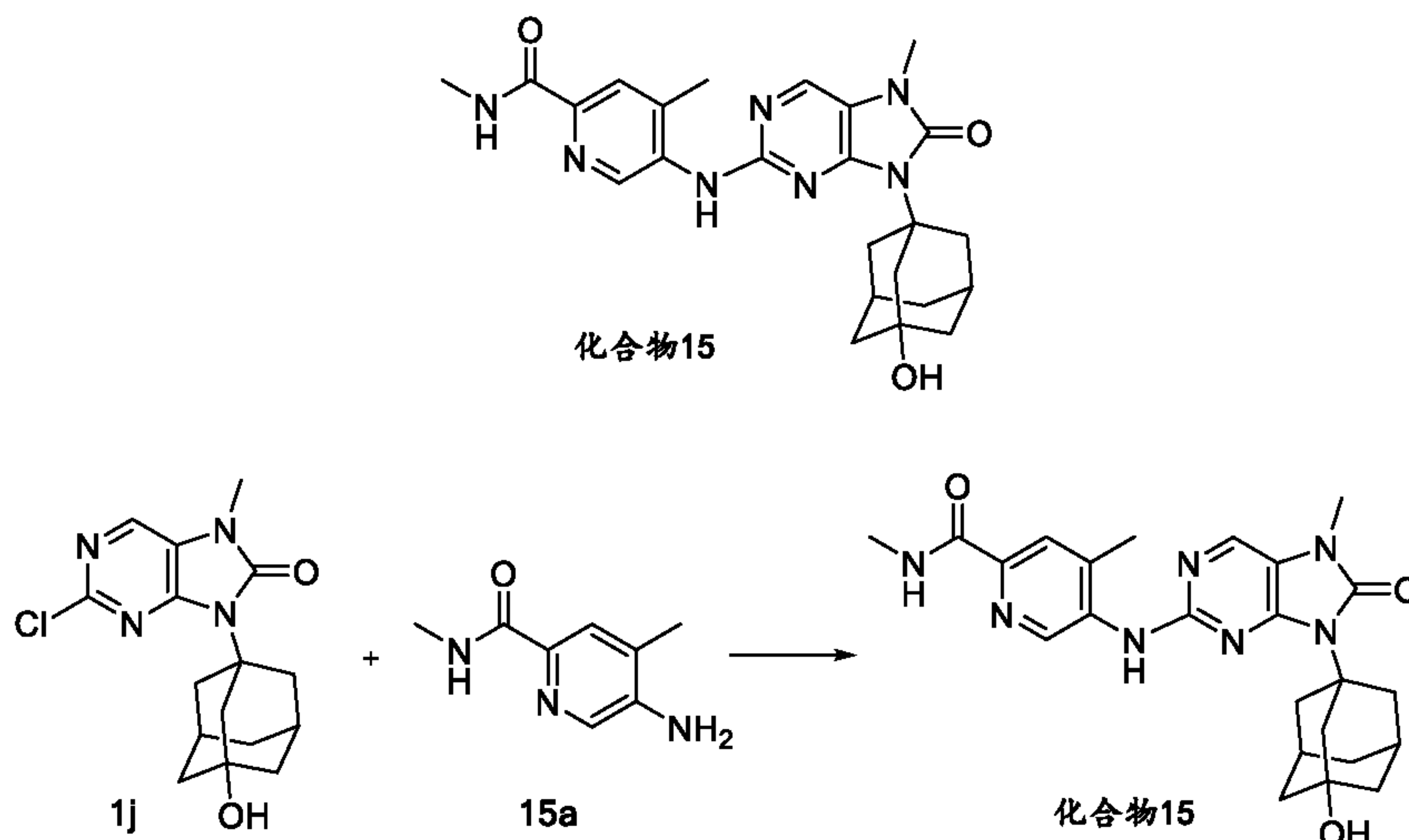
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.40 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.45–1.65 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = **449.20** [M+1]。

实施例 15

5-((9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-N, 4-二甲基吡啶酰胺 (**化合物 15**)

5-((9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-N, 4-dimethylpicolinamide



将化合物 **1j** (190 mg, 0.6 mmol)、化合物 **15a** (100 mg, 0.6 mmol)、碳酸铯(391 mg, 1.2 mmol)、甲磺酸(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(55 mg, 0.06 mmol)溶解于二氧六环 2 mL 中, 氮气保护并换气, 在 110°C 搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 并通过 Pre-HPLC 得到**化合物 15** (黄色固体, 86 mg, 产率 89%)。

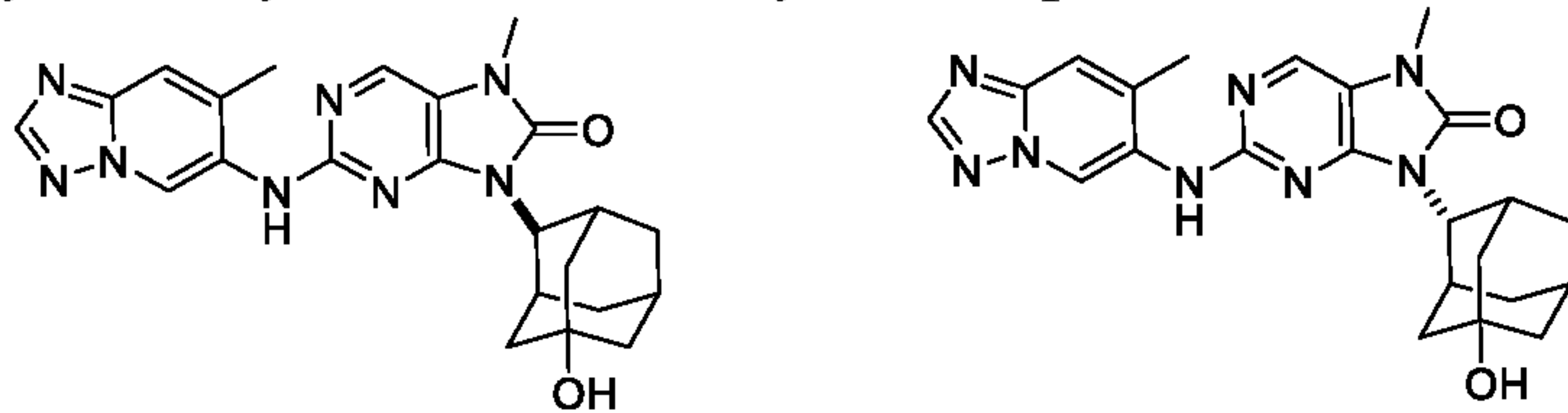
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.071 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.80 (d, 3H), 2.32-2.40 (s, 8H), 2.20 (m, 2H), 1.34-1.62 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI)= 464.20 [M+1]。

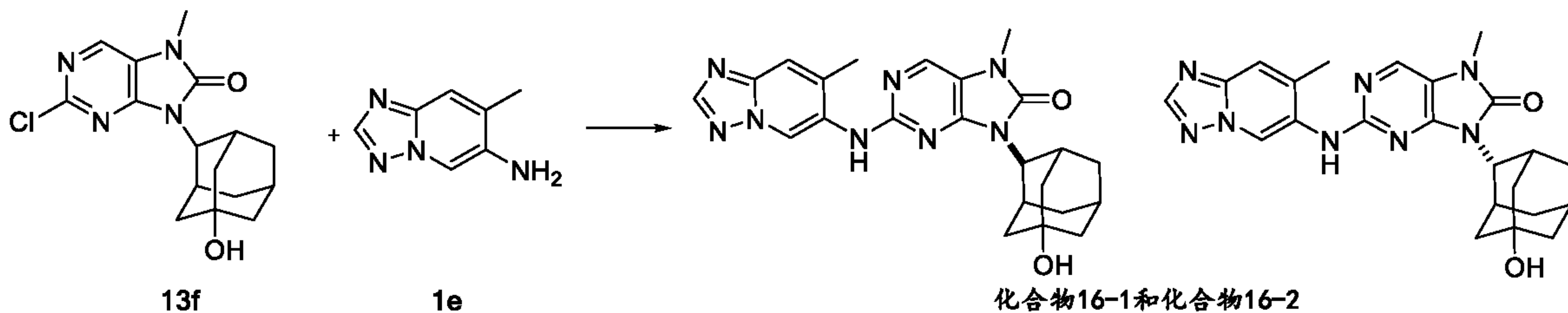
实施例 16

9-((1R, 2r, 3S, 5s, 7s)-5-羟基金刚烷-2-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 16)

9-((1R,2r,3S,5s,7s)-5-hydroxyadamantan-2-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



化合物16-1和化合物16-2



将化合物 13f (200 mg, 0.59 mmol)、化合物 1e (88 mg, 0.59 mmol)、碳酸铯(576 mg, 1.77 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(54 mg, 0.059 mmol)溶解于二氧六环(4 mL)中, 氮气保护并换气, 在 110°C 搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 然后通过 Pre-HPLC 得到化合物 16(即化合物 16-1 和化合物 16-2), 两个白色固体: 化合物 16-1(39 mg, 产率 15.1 %, RT = 3.53, dr%: 99.01%), 化合物 16-2(5 mg, 产率 6.2%, RT = 3.70, dr%: 99.21%)。Pre-HPLC (OZ), 流动相: 乙腈 / 0.01mol/L NH_4HCO_3 -H₂O=45/55; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 20 mL/min; 二极管阵列检测器波长 200-300 nm。

化合物 16-1:

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.999 (s, 1H), 8.558 (s, 1H), 8.373 (s, 1H), 8.097 (s, 2H), 7.690 (s, 1H), 4.456 (s, 1H), 4.201 (s, 1H), 3.293 (s, 3H), 2.908 (s, 2H), 2.355 (s, 3H), 2.031(d, 2H), 1.821(s, 1H), 1.365(dd, 3 H), 1.551(s, 1H), 1.225(d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 447.2 [M+1]。

化合物 16-2:

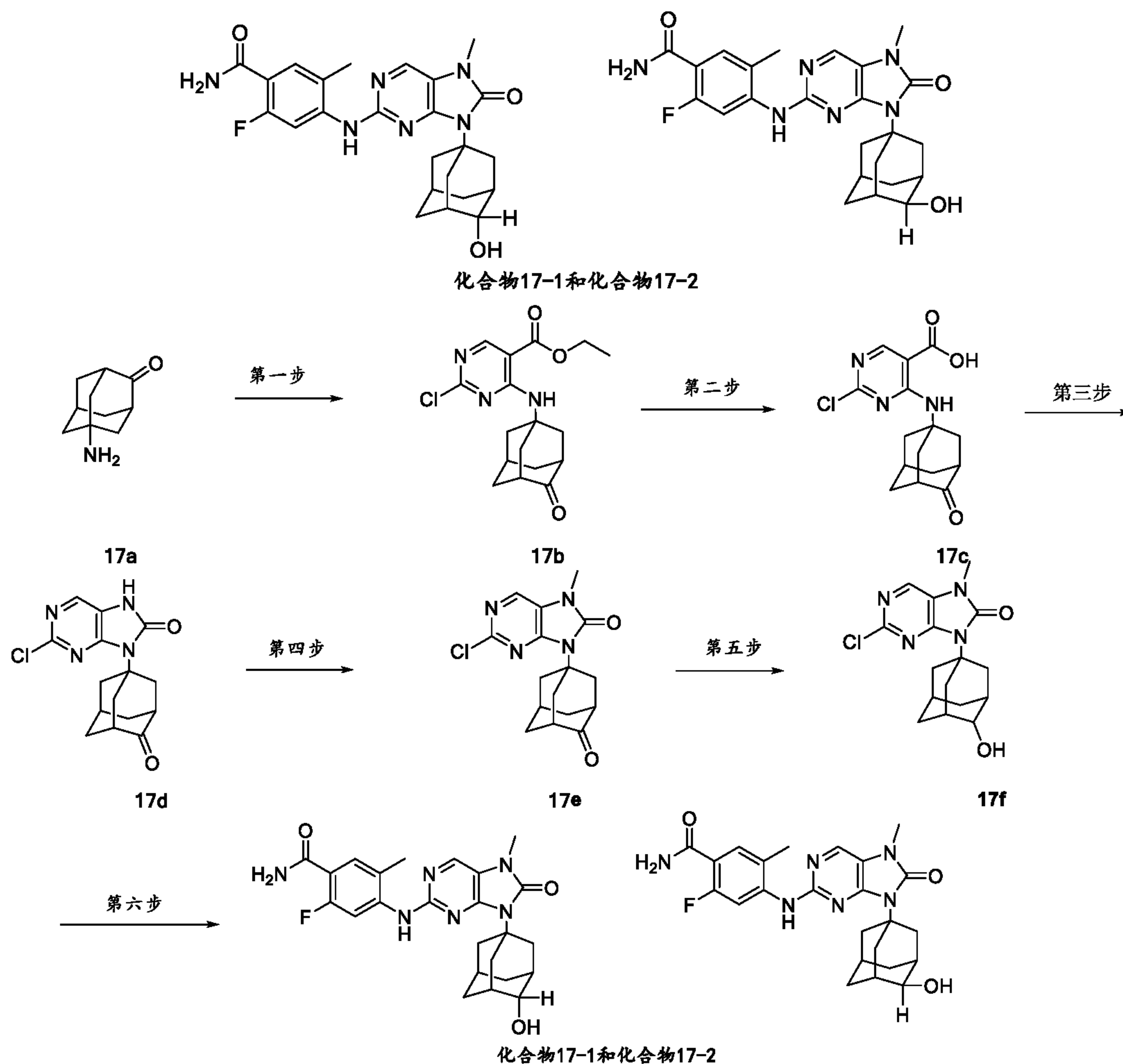
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.077 (s, 1H), 8.533 (s, 1H), 8.366 (s, 1H), 8.102 (s, 2H), 7.682 (s, 1H), 4.299 (s, 1H), 4.119 (s, 1H), 3.280 (s, 3H), 3.148 (s, 2H), 2.385 (s, 3H), 1.950(m, 3H), 1.634(m, 5H), 1.352(d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 447.2 [M+1]。

实施例 17

2-氟-4-(4-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代 8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(化合物 17)

2-fluoro-4-(4-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

**第一步:**2-氯-4-(4-氧代金刚烷-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**17b**)

ethyl 2-chloro-4-(4-oxoadamantan-1-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将化合物 **1f** (3.7 g, 16.7 mmol)、碳酸钾(6.9 g, 50.1 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在 0°C下加入化合物 **17a** (2.7 g, 16.7 mmol), 在室温搅拌 20 h。加水(30 mL), 用乙酸乙酯 60 mL 萃取三次, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥并用硅胶拌样, 过硅胶柱(正己烷:乙酸乙酯=10:1), 浓缩得化合物 **17b** (白色固体, 4 g, 产率 69%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 2.49-2.52 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 5H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.31(t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **350.10** [M+1]。**第二步:**2-氯-4-(4-氧杂金刚烷-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**17c**)

2-chloro-4-(4-oxoadamantan-1-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将化合物 **17b** (4 g, 11.5 mmol)溶解于四氢呋喃 5 mL, 水 5 mL 中, 加入氢氧化锂(966 mg, 23 mmol), 室温搅拌 1 h。四氢呋喃旋干, 调节 PH 为 4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到化合物 **17c** (白色固体, 3.2 g, 产率 99%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 2.85-2.86 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 4H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 2H), 1.87-1.95(m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **322.10** [M+1]。**第三步:**2-氯-9—(4-氧杂金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**17d**)

2-chloro-9-(4-oxadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **17c** (3.7 g, 11.5 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(1.1 g, 11.5 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.2 g, 11.5 mmol), 随后逐步升温至 110°C, 搅拌 1.5 h。浓缩反应液, 加水 30 mL 析出白色固体, 过滤得到化合物 **17d** (白色固体, 3.3 g, 产率 83%)。

LC-MS m/z(ESI)= **319.10** [M+1]

第四步:**2-氯-7-甲基-9-(4-氧代金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(17e)****2-chloro-7-methyl-9-(4-oxadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

将化合物 **17d** (3.3 g, 10.3 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在 0°C下加入硫酸二甲酯(1.3 g, 10.3 mmol)和碳酸铯(6.7 g, 20.6 mmol), 在 0°C搅拌 30 min。随后加入 20 mL 水, 有固体析出, 过滤得到化合物 **17e** (白色固体, 2.9 g, 产率 86%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 3.31 (s, 3 H), 2.96-2.99(m, 2H), 2.72-2.88 (m, 4H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.30 (S, 2H), 2.06-2.14 (m, 2H), 1.88-1.93(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 333.10 [M+1]

第五步:**2-氯-9-(4-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(17f)****2-chloro-9-(4-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one**

将化合物 **17e** (600mg, 0.3 mmol)溶解于 5 mL 甲醇中, 在室温下分批加入硼氢化钠(23 mg, 0.6 mmol), 在室温搅拌 1 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1), 得到化合物 **17f** (白色固体, 566 mg, 产率 92 %)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.31 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.76 (d, 1H), 2.61(d, 1H), 2.38-2.49 (m, 4H), 1.97-2.07 (m, 4H), 1.76(d,1H), 1.40-1.62(m,2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **335.10** [M+1]。

第六步:

2-氟-4-(4-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代 8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(化合物 17)

2-fluoro-4-(4-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将化合物 **17f** (200 mg, 0.6 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (201 mg, 1.2 mmol)、碳酸铯(586 mg, 1.8 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(54.4 mg, 0.06 mmol)溶解于二氧六环(4ml), 氮气保护并换气, 在 100°C搅拌 4 h, TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1), 并经过 Pre-HPLC 得到**化合物 17** (即**化合物 17-1**和**化合物 17-2**), 两个白色固体, **化合物 17-1** (27 mg, 产率 31 %, RT = 6.26, dr%: 99.44%); **化合物 17-2** (12 mg, 产率 16 %, RT = 6.53, dr%: 99.50%)。Pre-HPLC (OZ), 流动相: 乙腈 / 0.01mol/L NH₄HCO₃-H₂O=46/54; 柱温: 34°C; 柱压: 80 bar; 流速: 20 mL/min;二极管阵列检测器波长 200-300 nm。

化合物 17-1:

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.43(d, 2H), 4.71(s,1H), 3.77 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 3H), 2.89(s, 3H), 1.96-2.06(m, 5H), 1.42(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **467.20** [M+1]

化合物 17-2:

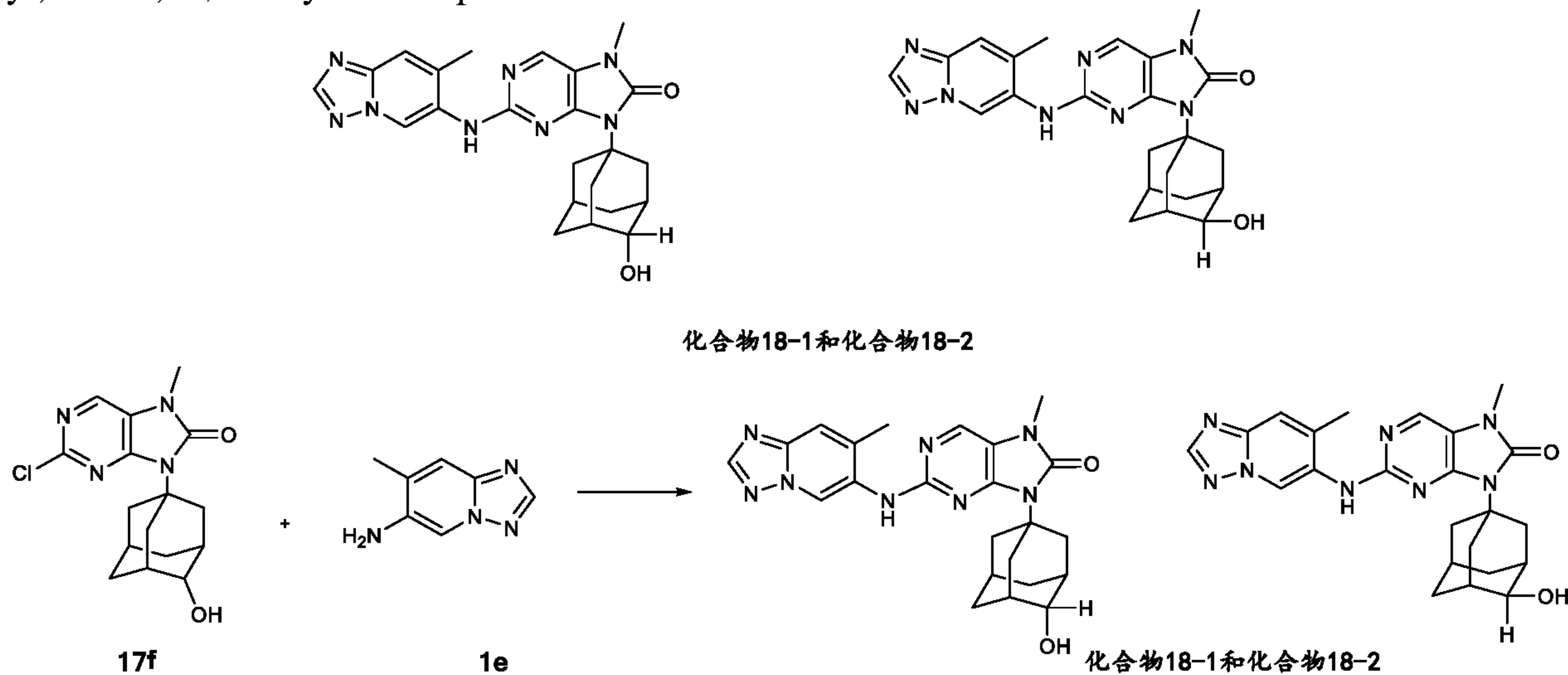
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.43(d, 2H), 4.71(d,1H), 3.59 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.75-1.19(m, 2H), 1.58-1.61(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 467.20 [M+1]

实施例 18

9-(4-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-(((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 18**))

9-(4-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **17f** (200 mg, 0.6 mmol)、化合物 **1e** (88.8 mg, 0.6 mmol)、碳酸铯(586 mg, 1.8 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)) 2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(54.4 mg, 0.06 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯)二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1, 并经过 Pre-HPLC 得到**化合物 18** (即**化合物 18-1**和**化合物 18-2**), 两个白色固体, **化合物 18-2** (44 mg, 产率 36%, RT = 6.03, dr%: 98.56%), **化合物 18-1** (58 mg, 产率 43%, RT = 6.51 dr%: 98.98%)。Pre-HPLC (OZ), 流动相: 乙腈 / 0.01mol/L NH₄HCO₃-H₂O=43/57; 柱温: 34°C; 柱压: 80 bar; 流速: 20 mL/min; 二极管阵列检测器波长 200-300 nm。

化合物 18-1:

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.62 (d, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 4H), 1.97 (d, 2H), 1.90 (d, 3H), 1.29 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 447.20 [M+1]

化合物 18-2:

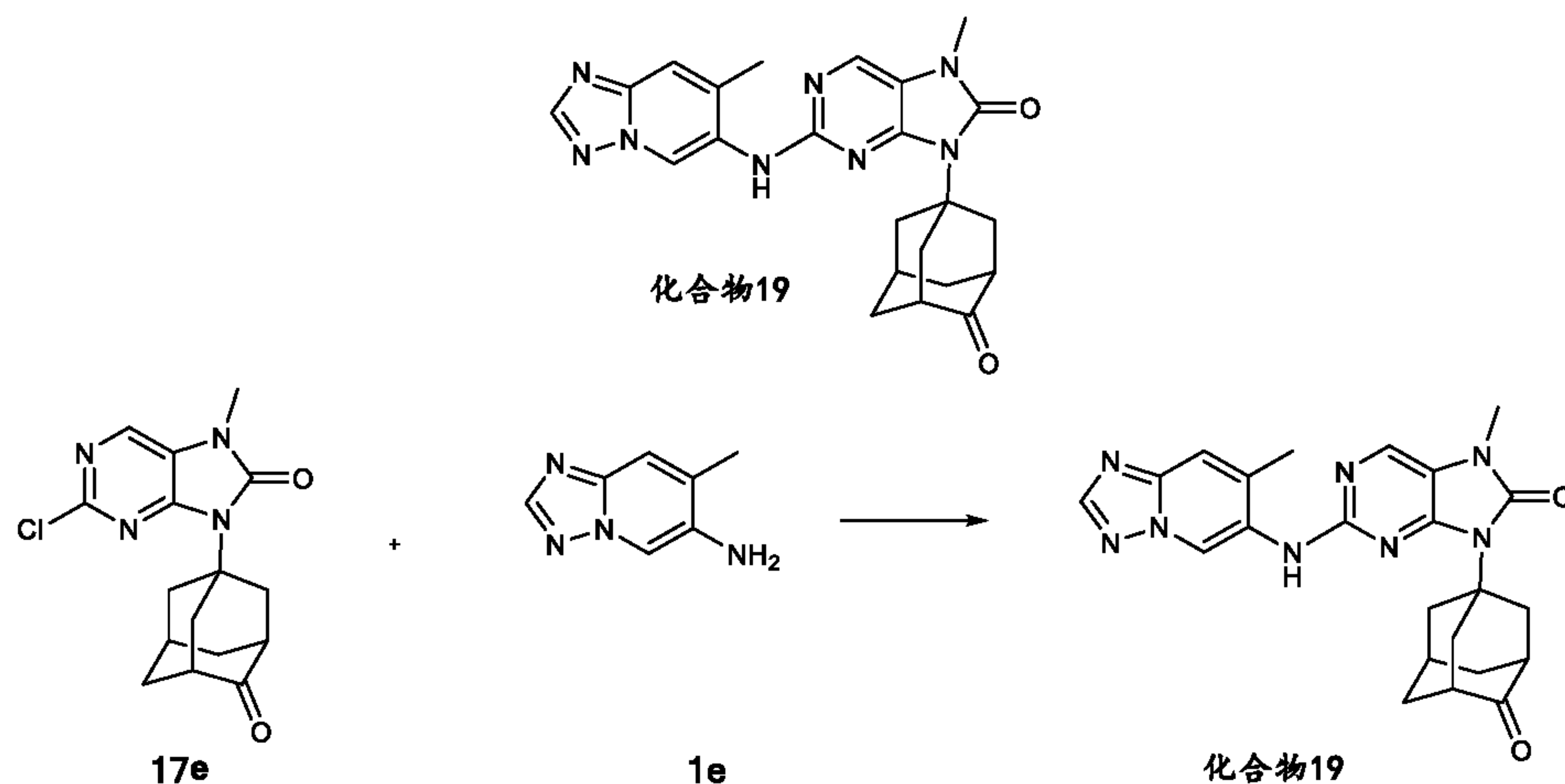
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.64 (d, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 1.93 (d, 3H), 1.63 (d, 2H), 1.52 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 447.20 [M+1]

实施例 19

7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-9-(4-氧代金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 19**)

7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(4-oxoadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **17e** (200 mg, 0.68 mmol), 化合物 **1e** (89 mg, 0.68 mmol)、碳酸铯 (391 mg, 1.2 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(62 mg, 0.068 mmol)溶解于二氧六环(3 mL)中, 氮气保护并换气, 在 110°C 搅拌 4 h, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1), 并通过 Pre-HPLC 得到**化合物 19** (白色固体, 68 mg, 产率 22.4 %).

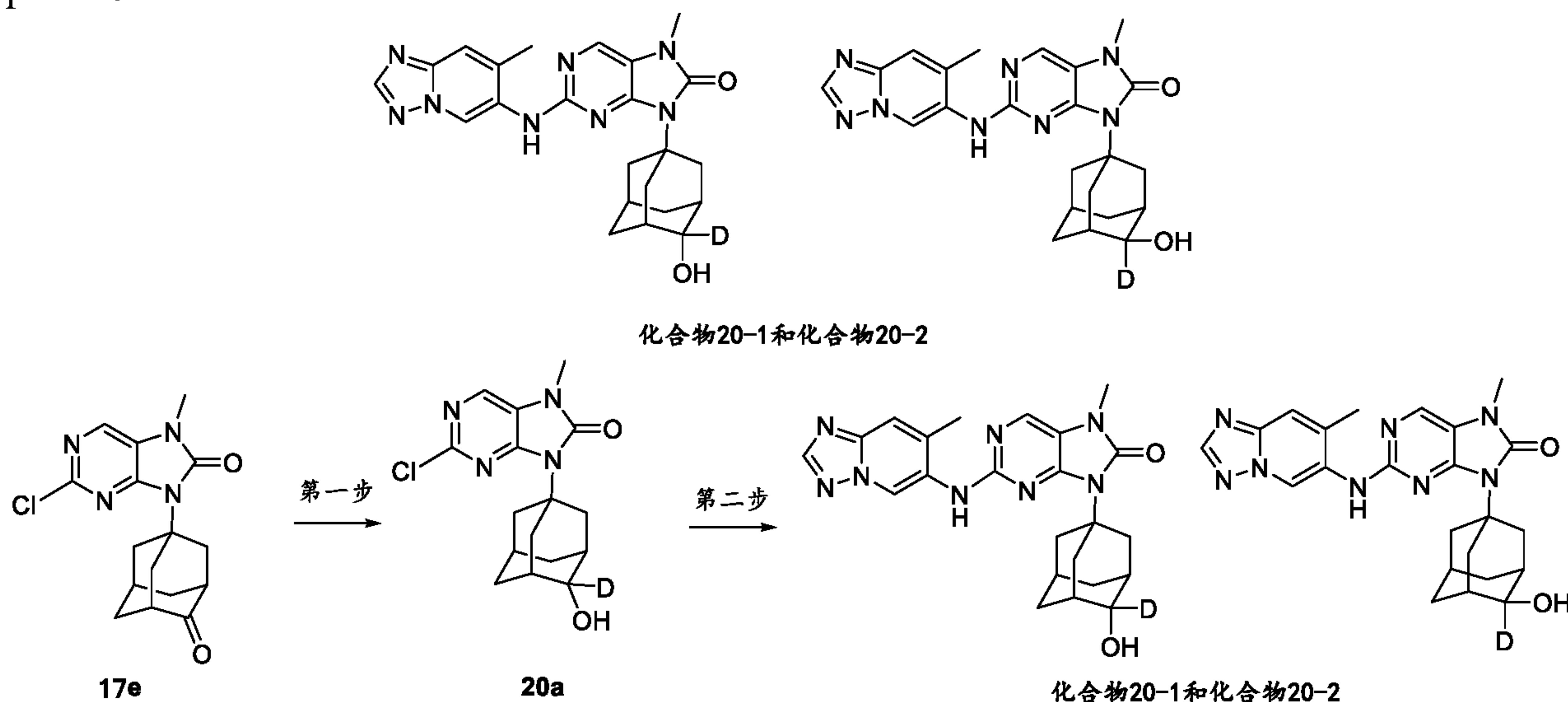
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI)= **445.20** [M+1].

实施例 20

9-((金刚烷-1-基-4-d)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 20**)

9-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

2-氯-9-((4-羟基金刚烷-1-基-4-d)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**20a**)

2-chloro-9-(4-hydroxyadamantan-1-yl-4-d)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **17e** (600 mg, 1.8 mmol)溶解于四氢呋喃 10 mL 中, 并加入氢化铝锂(76 mg, 1.8 mmol), 室温搅拌 2 h, 经 TLC 监测反应完全, 冰浴下加入水: 10%氢氧化钠水溶液:水=1:2:3, 淬灭反应, 有固体析出, 过滤, 浓缩滤液, 得到化合物 **20a** (白色固

体, 511 mg, 产率 83 %).

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.30 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18 (d, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 4H), 1.59-1.77 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 1H).

LC-MS m/z (ESI)= 336.20 [M+1].

第二步:

9-((4-羟基金刚烷-1-基-4-d)-7-甲基-2-(((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 20)

9-(hydroxyadamantan-1-yl-4-d)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 20a (200 mg, 0.59 mmol)、化合物 1e (88 mg, 0.59 mmol)、碳酸铯 (586 mg, 1.8 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(55 mg, 0.059 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h. TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过 Pre-HPLC 得到化合物 20(即化合物 20-1 和化合物 20-2), 两个白色固体, 化合物 20-1 (30 mg, 产率 22 %, R_T = 3.25, dr%: 98.74%); 化合物 20-2 (64 mg, 产率 44.1 %, R_T = 4.66, dr%: 98.92%). Pre-HPLC (OZ), 流动相: CO_2 /(0.3% 乙二胺/乙醇)=75/25; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200-400 nm.

化合物 20-1:

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 7H), 1.91-1.95 (m, 3H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI)= 448.20 [M+1].

化合物 20-2:

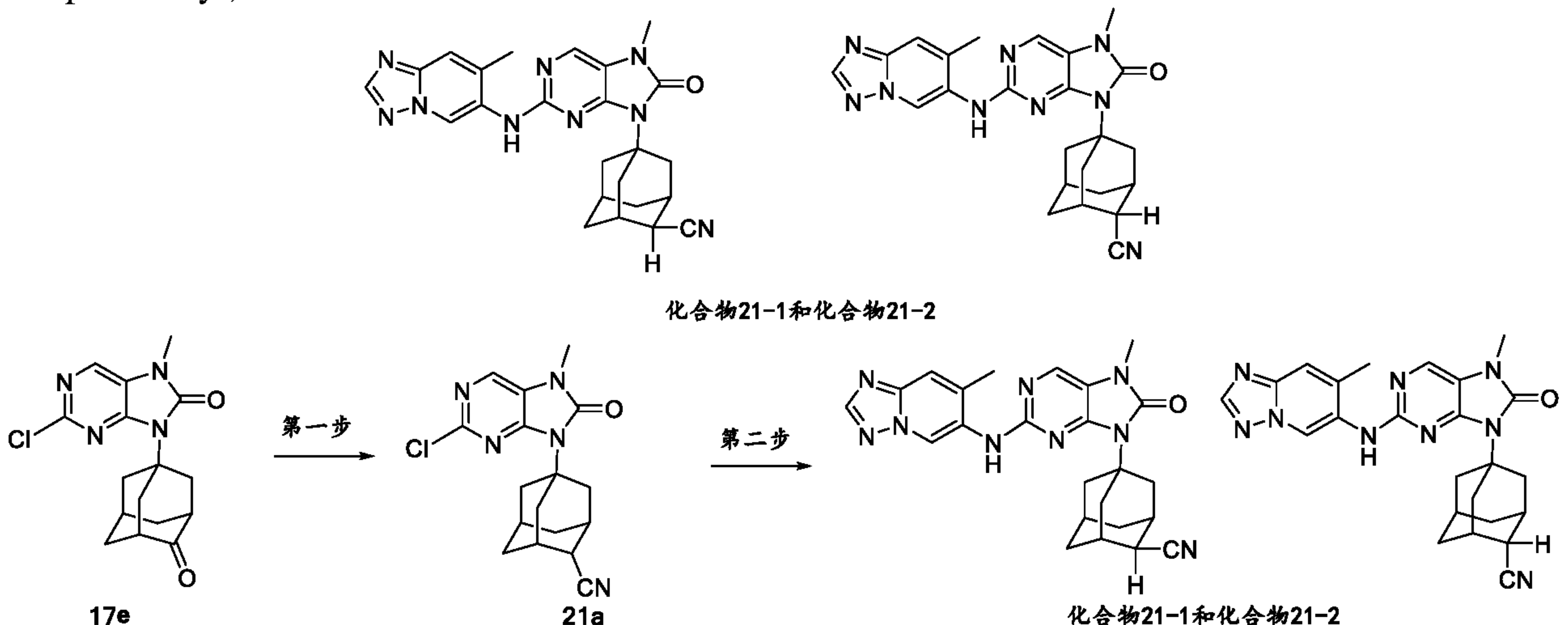
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 7H), 1.88-1.99 (m, 5H), 1.23-1.40 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI)= 448.20 [M+1].

实施例 21

5-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-2-腈(化合物 21)

5-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-2-carbonitrile



第一步:

5-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-2-腈(**21a**)

5-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-2-carbonitrile

将化合物 **17e** (800 mg, 2.4 mmol)、对甲基苯磺酰甲基异脒 (610 mg, 3.12 mmol)、叔丁醇钾(672 mg, 6 mmol)溶解于二氧六环 16 mL 中, 并加入 3 mL 乙醇, 室温搅拌 6 h, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/二氯甲烷(v/v)=10/1), 得到化合物 **21a** (白色固体, 533 mg, 产率 47 %).

LC-MS m/z (ESI)= 344.20 [M+1].

第二步:

5-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-2-腈(**化合物 21**)

5-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-2-carbonitrile

将化合物 **21a** (200 mg, 0.58 mmol)、化合物 **1e** (86.3 mg, 0.58 mmol)、碳酸铯(567 mg, 1.74 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(53 mg, 0.058 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h. TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过 Pre-HPLC 得到**化合物 21**(即**化合物 21-1**和**化合物 21-2**), 两个白色固体, **化合物 21-1** (23 mg, 产率 16%, RT = 3.92, dr%: 99.32%); **化合物 21-2**(28 mg, 产率 17.2%, RT = 5.16, dr%: 98.96%). Pre-HPLC (OZ), 流动相: CO₂/(50%异丙醇/乙腈溶液中加入 0.3% 乙二胺)=60/40; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8 nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm.

化合物 21-1:

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.25 (d, 3H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.45-2.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.62-1.69 (m, 4 H).

LC-MS m/z (ESI)= 456.20 [M+1].

化合物 21-2:

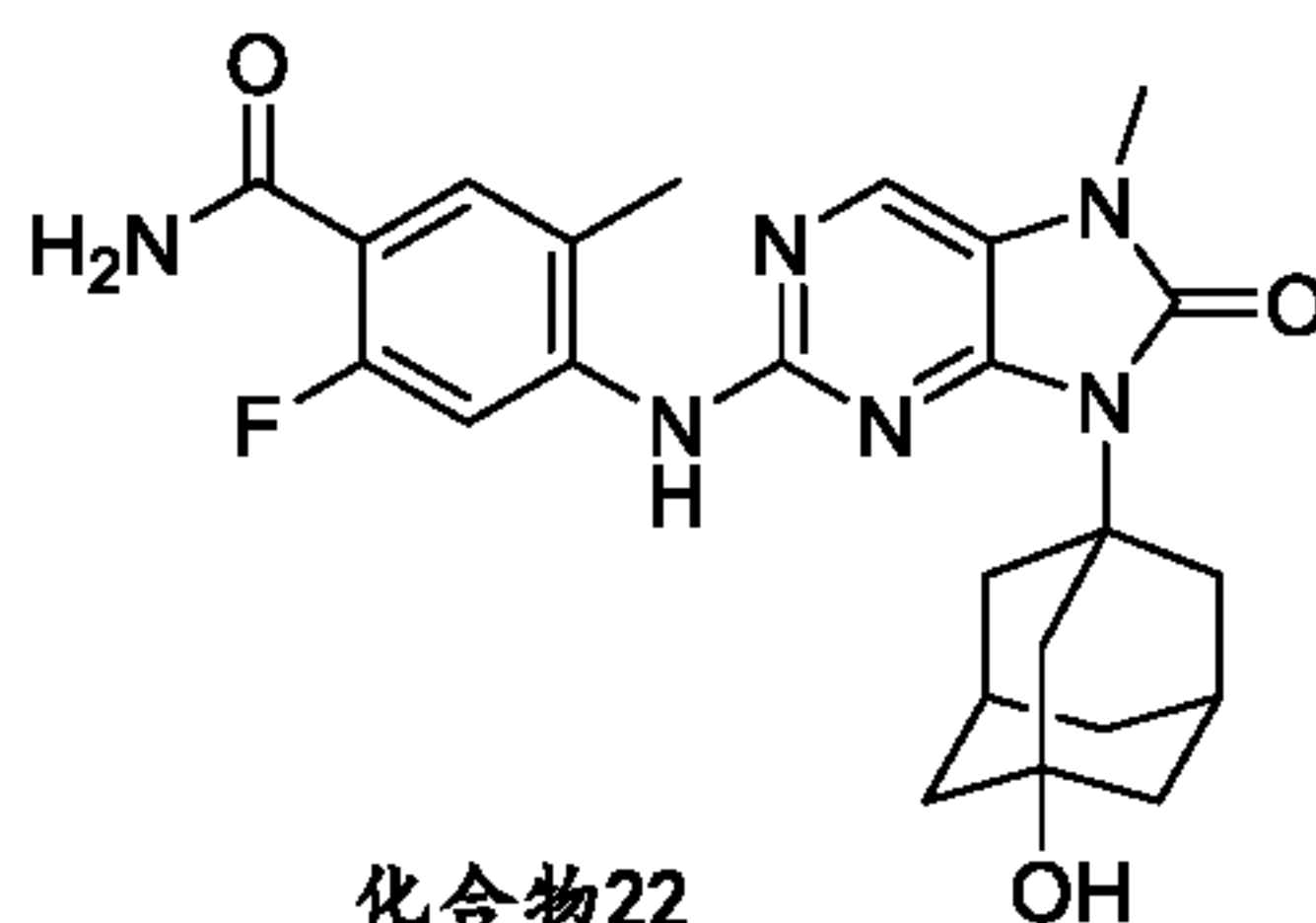
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.13 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.48-2.52 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.83-1.86 (m, 2 H), 1.62-1.65 (m, 2 H).

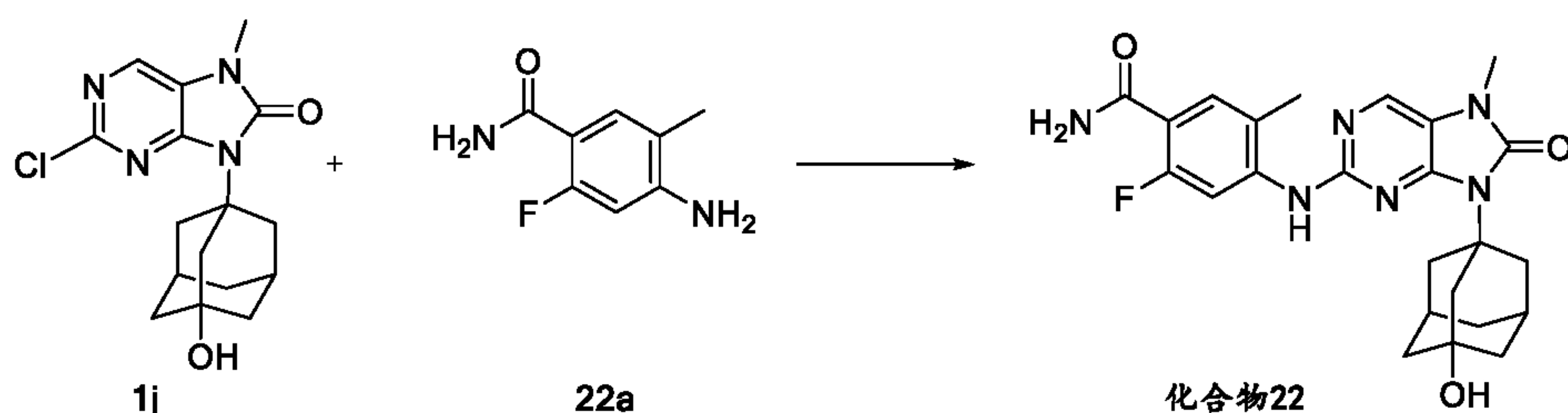
LC-MS m/z (ESI)= 456.20 [M+1].

实施例 22

2-氟-4-((9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (**化合物 22**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide





将化合物 **1j** (200 mg, 0.59 mmol)、化合物 **22a** (201 mg, 1.19 mmol)、碳酸铯 (577 mg, 1.77 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(54 mg, 0.059 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过 Pre-HPLC 得到 **化合物 22** (白色固体, 31.4 mg, 产率 23 %)。

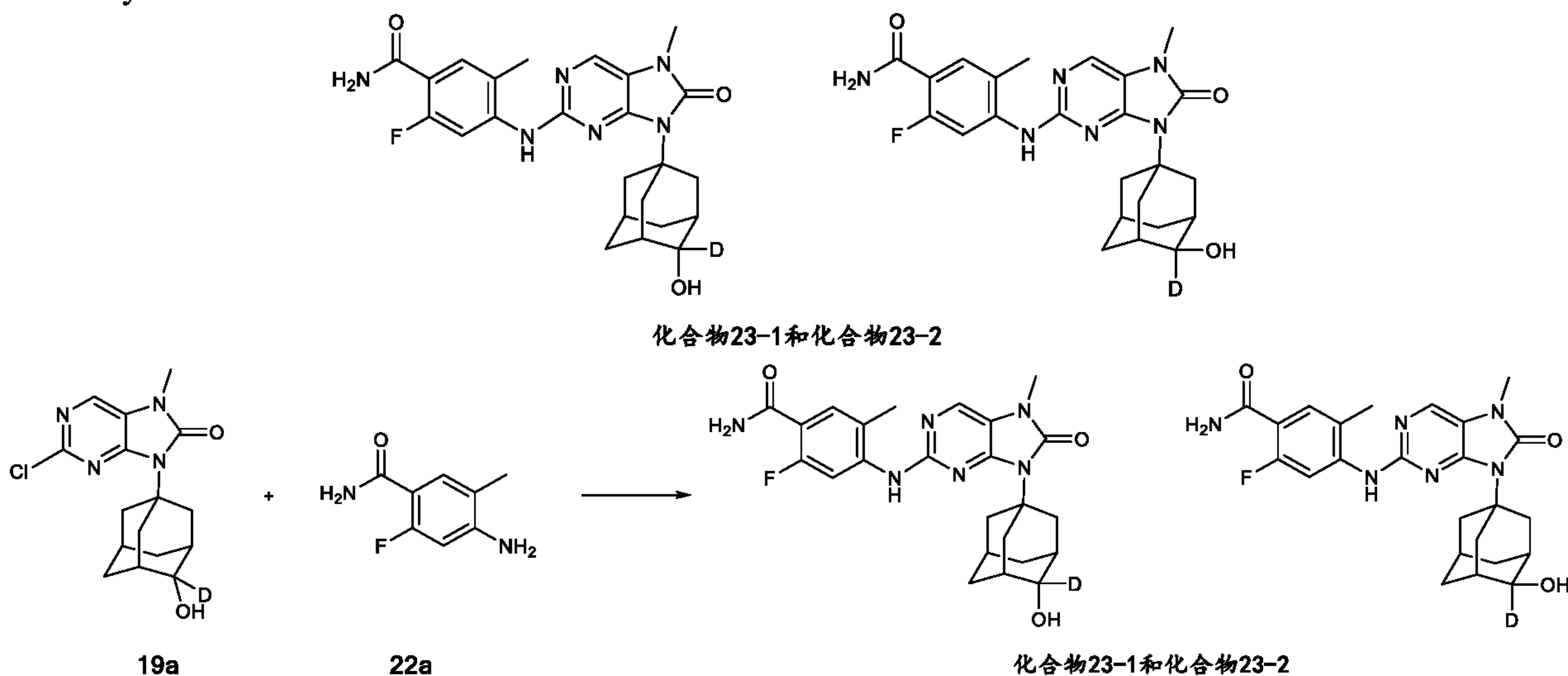
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.25-2.29 (m, 5H), 1.56-1.68 (m, 5H), 1.47-1.50 (m, 1 H)。

LC-MS m/z (ESI)= **467.20** [M+1]。

实施例 23

4-(金刚烷-1-基-4-氘)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(**化合物 23**)

4-((9-(adamantan-1-yl-4-d)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



将化合物 **20a** (200 mg, 0.58 mmol)、化合物 **22a** (200 mg, 1.19 mmol)、碳酸铯(567 mg, 1.74 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(53 mg, 0.058 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过 Pre-HPLC 得到**化合物 23** (即**化合物 23-1**和**化合物 23-2**),两个白色固体, **化合物 23-1** (25.4 mg, 产率 18.3 %, RT = 3.71, dr%: 98.37%); **化合物 23-2**(10.2 mg, 产率 8.6 %, RT = 4.73, dr%: 98.66%)。Pre-HPLC (OZ), 流动相: CO₂/(0.3% 乙二胺/乙醇)=70/30; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200-400 nm。

化合物 23-1:

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 2H), 2.52-2.53 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (m, 3H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 468.20 [M+1]。

化合物 23-2:

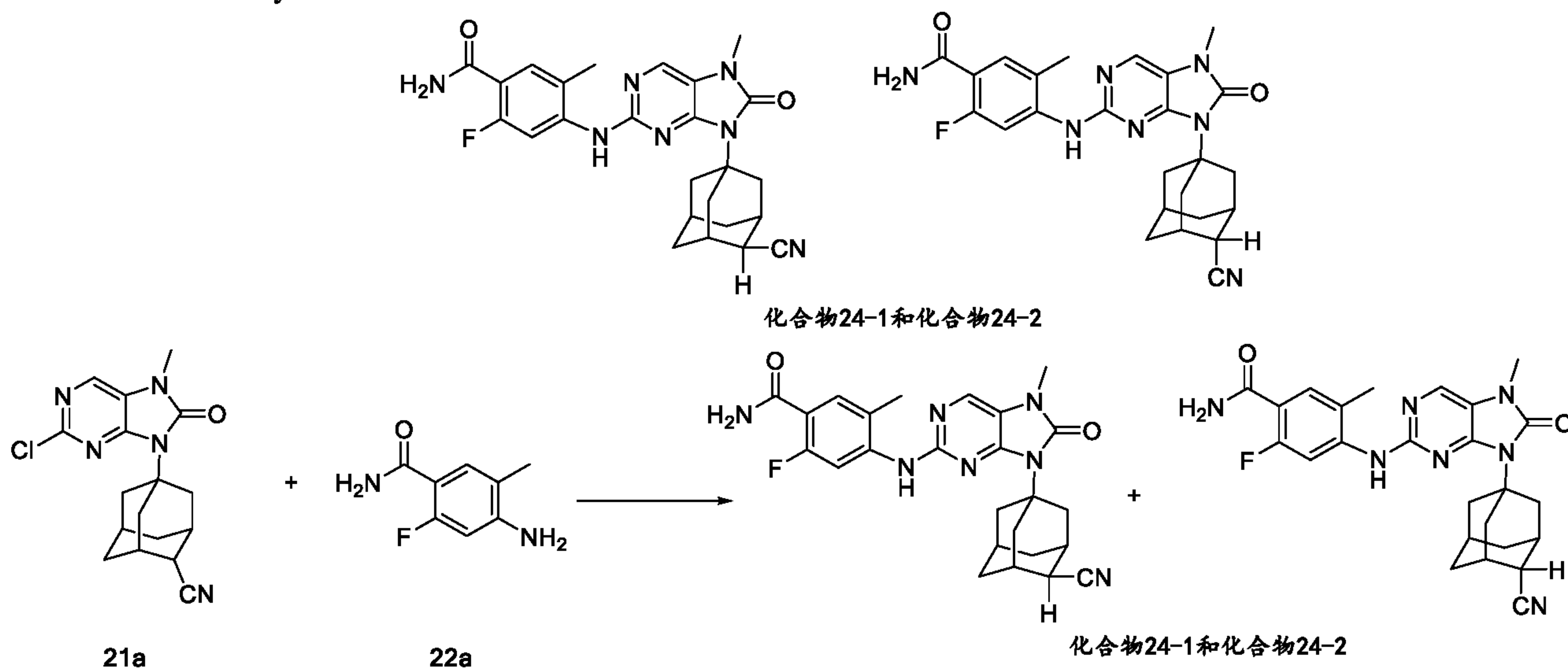
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.65-2.68 (s, 2H), 2.01-2.07 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 468.20 [M+1]。

实施例 24

4-((9-(4-氰基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物 24)

4-((9-(4-cyanoadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



将化合物 **21a** (200 mg, 0.58 mmol)、化合物 **22a** (194 mg, 1.16 mmol)、碳酸铯(567 mg, 1.74 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(53 mg, 0.058 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过 Pre-HPLC 得到 **化合物 24** (即**化合物 24-1** 和**化合物 24-2**), 两个白色固体, **化合物 24-1** (5.5 mg, 产率 5.6 %, RT = 4.97, dr%: 98.94%); **化合物 24-2** (16.8 mg, 产率 11.3 %, RT = 5.96, dr%: 99.04%)。Pre-HPLC (OZ), 流动相: CO₂/乙醇=65/35; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm。

化合物 24-1:

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 4H), 2.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11-2.13 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 476.20 [M+1]。

化合物 24-2:

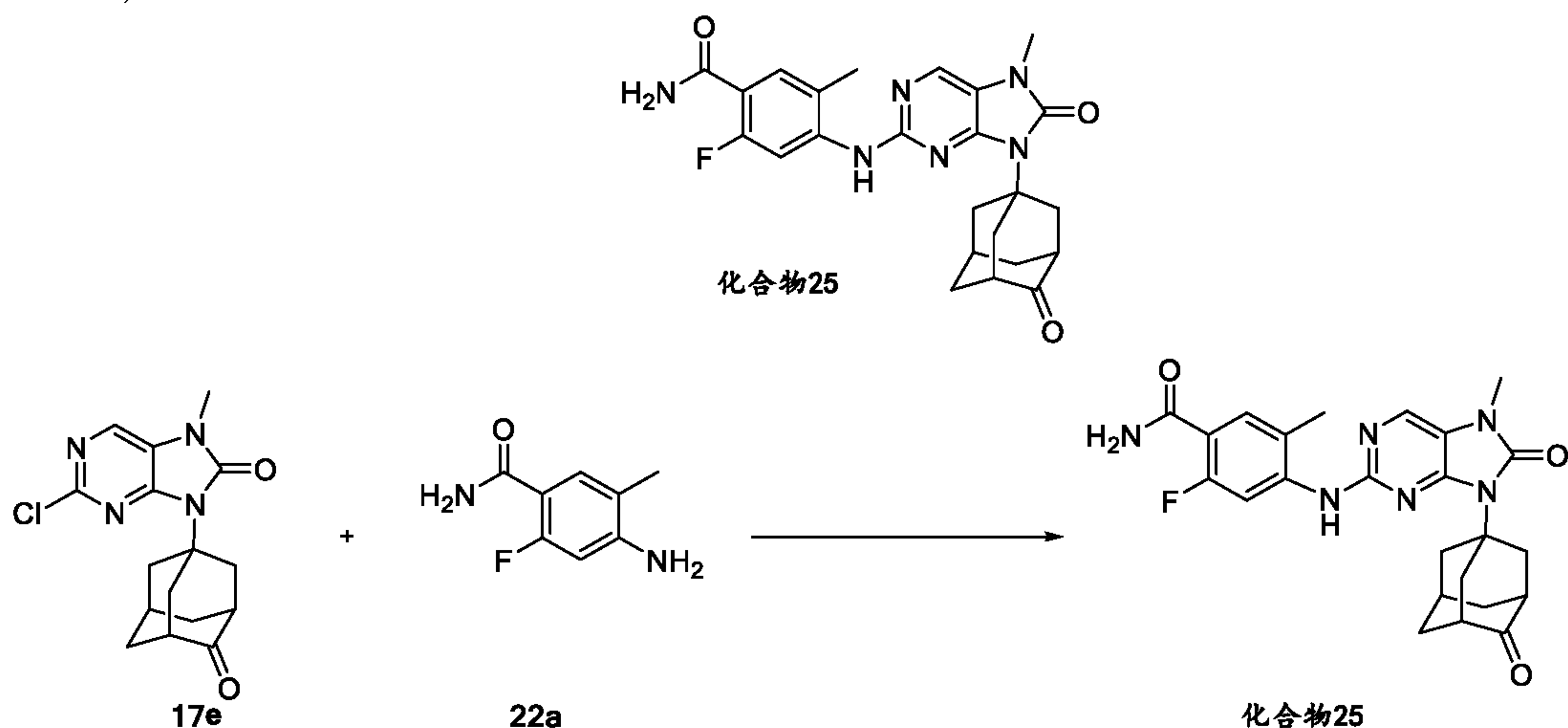
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.28-2.33 (m, 4H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 476.20 [M+1]。

实施例 25

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(4-氧代金刚烷-1-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺(化合物 25)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(4-oxoadamantan-1-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



将化合物 **17e** (200 mg, 0.68 mmol)、化合物 **22a** (101 mg, 0.68 mmol)、碳酸铯(391 mg, 1.2 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(62 mg, 0.068 mmol)溶解于二氧六环(3 mL)中, 氮气保护并换气, 在 110°C 搅拌 4 h, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1), 并通过 Pre-HPLC 得到**化合物 25** (白色固体, 30 mg, 产率 13.4 %).

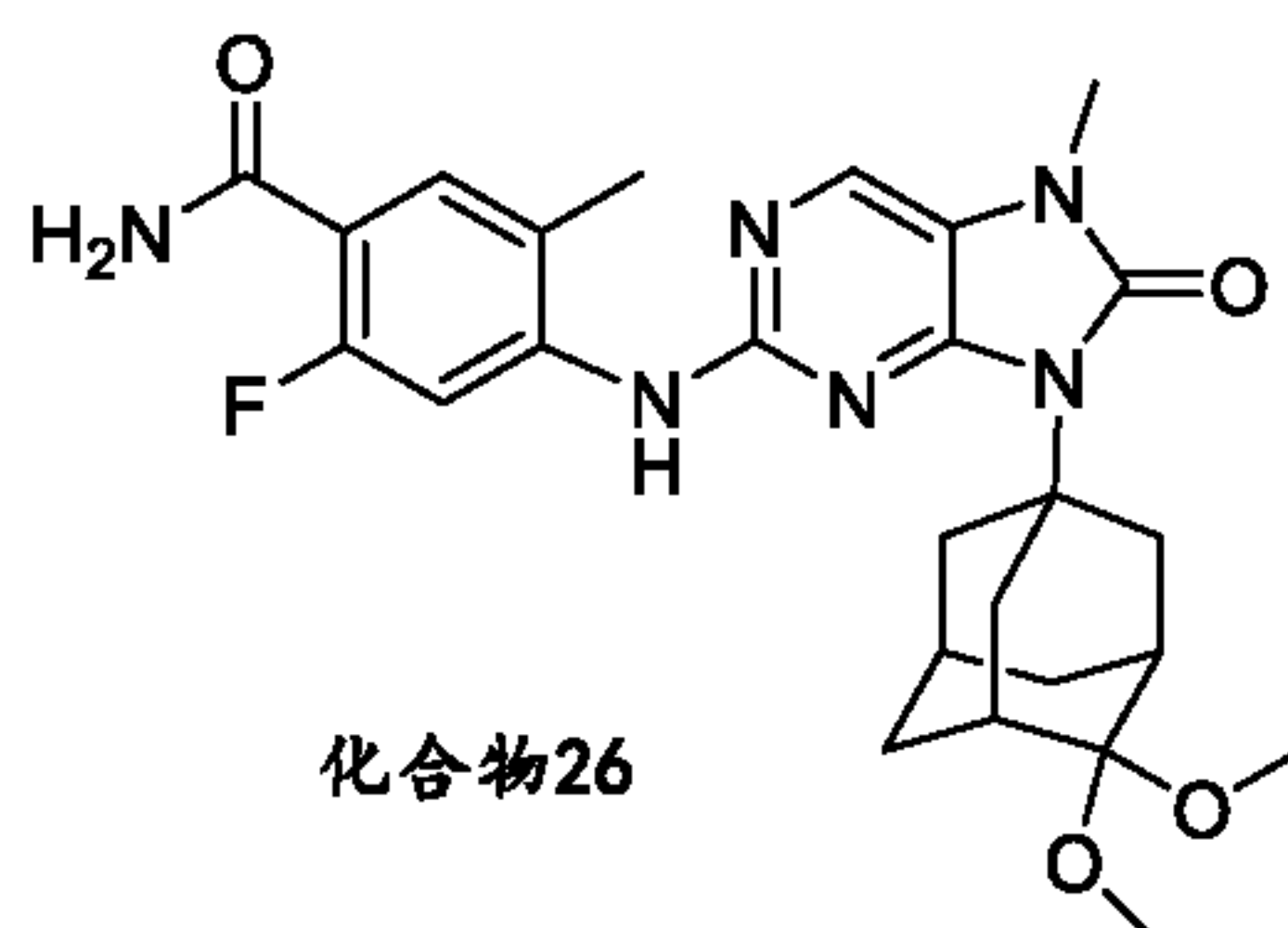
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 4H), 2.27-2.34 (m, 5H), 2.06-2.10 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H).

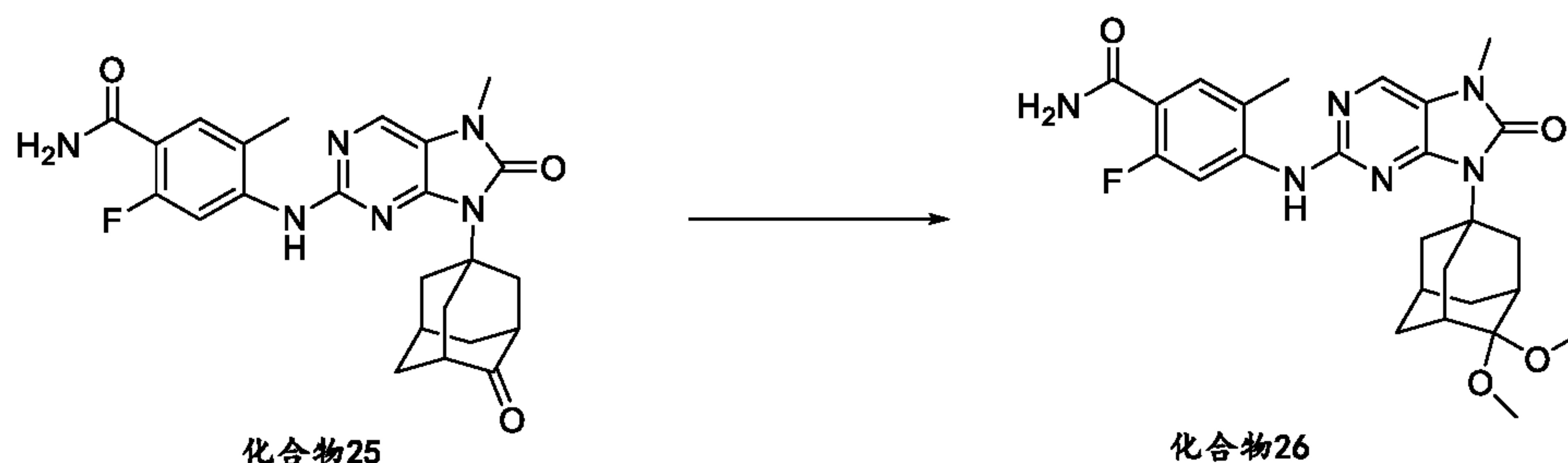
LC-MS m/z (ESI)= 465.20 [M+1]。

实施例 26

4-((9-(4,4-二甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物 26)

4-((9-(4,4-dimethoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide





将 **化合物 25** (80 mg, 0.17 mmol) 溶解于甲醇 3 mL, 乙腈 5 mL 中, 并加入 2M 盐酸 0.5 mL, 在常温静置 30 min, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物通过 Pre-HPLC 得到 **化合物 26** (白色固体, 19.5 mg, 产率 9.6 %).

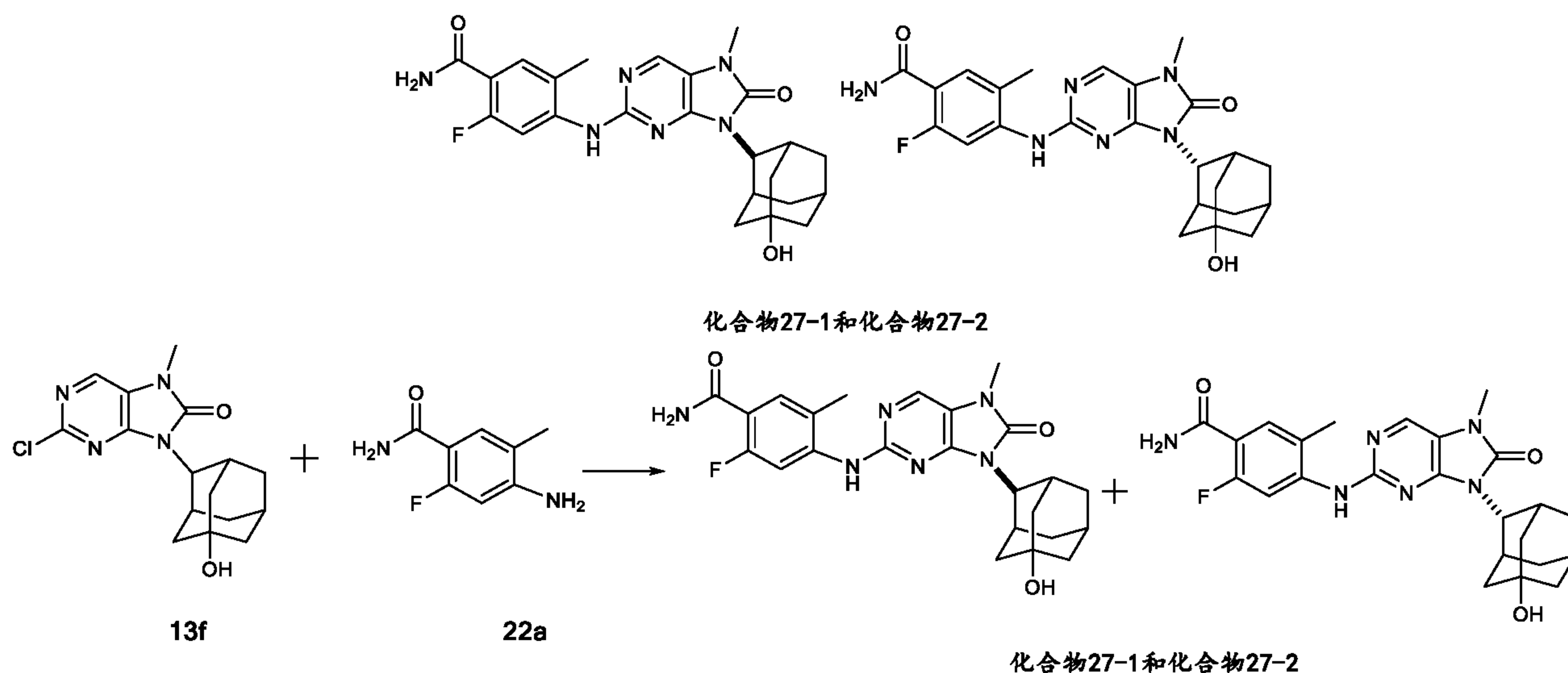
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.43-2.44 (m, 2H), 2.29-2.34 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.04-2.07 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI) = **465.20** [M+1].

实施例 27

2-氟-4-((9-(5-羟基金刚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(**化合物 27**)

2-fluoro-4-((9-(5-hydroxyadamantan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



将化合物 **13f** (200 mg, 0.59 mmol)、化合物 **22a** (201 mg, 1.19 mmol)、碳酸铯(577 mg, 1.77 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(55 mg, 0.059 mmol)溶解于二氧六环(4 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1), 并通过 Pre-HPLC 得到**化合物 27**(即**化合物 27-1**和**化合物 27-2**), 两个白色固体, **化合物 27-1**(10 mg, 产率 10.2 %, RT=4.18, dr%: 99.22%), **化合物 27-2**(13 mg, 产率 11.3 %, RT =5.25, dr%: 99.34%). Pre-HPLC (OZ), 流动相:CO₂/(50%异丙醇/乙腈溶液中加入 0.3% 乙二胺)=60/40; 柱温: 35°C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm.

化合物 27-1:

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.22-3.23 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.61-1.62 (m, 2H), 1.15-1.52 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **467.20** [M+1]。

化合物 27-2:

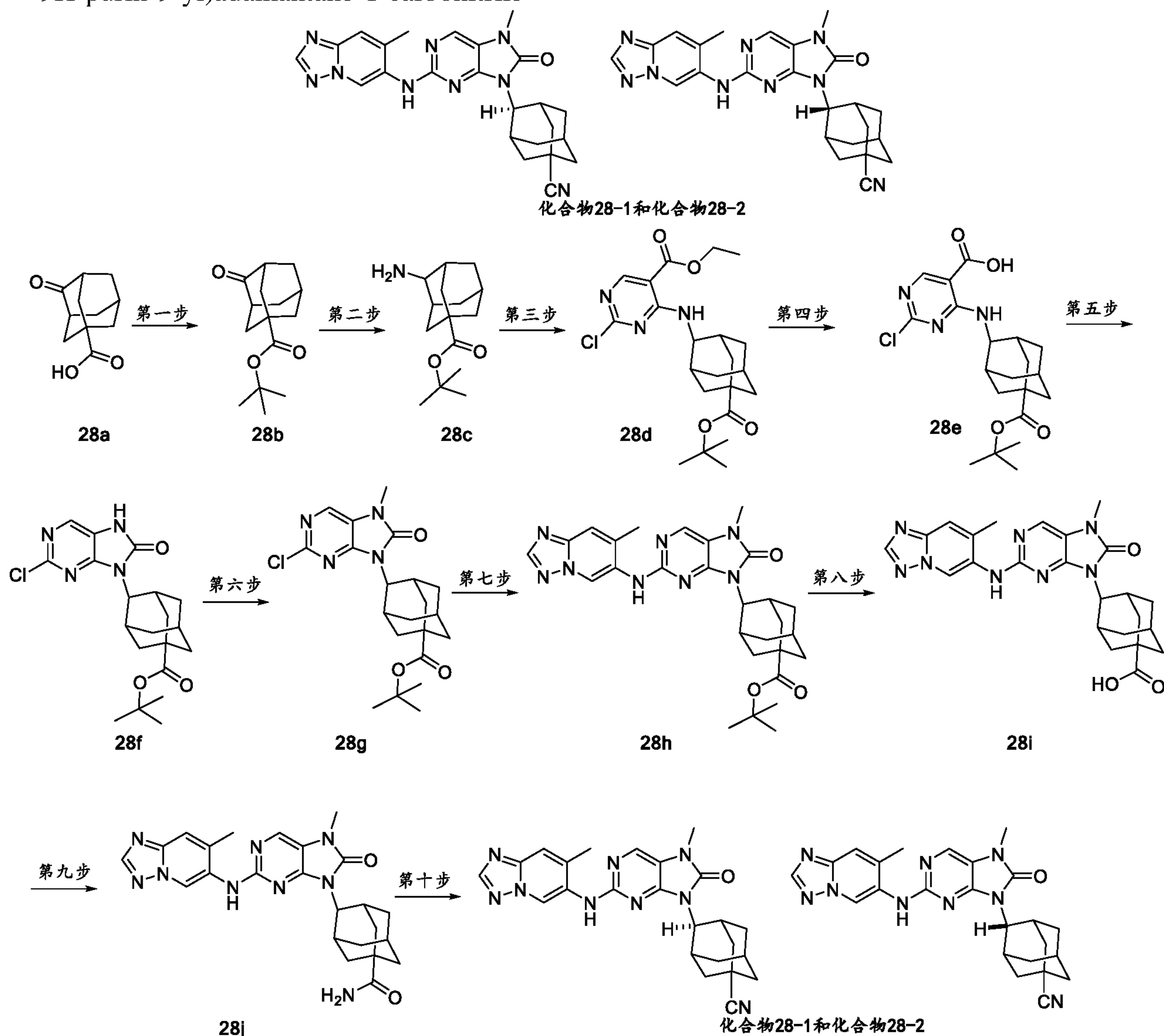
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09-3.10 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 3H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.39-1.49 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **467.20** [M+1]。

实施例 28

4-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-腈 (化合物 28)

4-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile



第一步:

4-氧杂金刚烷-1-羧酸叔丁酯(28b)

tert-butyl-4-oxoadamantane-1-carboxylate

将化合物 28a (10 g, 51.49 mmol)溶于二氯甲烷 (100 mL)，冰浴加入草酰氯

(7.84 g, 61.79 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.38 g, 5.15 mmol), 室温反应 1 h, 浓缩, 收集固体, 冰浴下加入叔丁醇(100 mL), 继续反应 12 h。TLC 监测反应结束, 将反应液浓缩至干, 经过柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)的目标得到化合物 **28b** (白色固体, 8.4g, 产率 65.17%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (s, 2H), 1.96-2.19 (m, 11H), 1.43 (s, 9H)。

第二步:

4-氨基金刚烷-1-羧酸叔丁酯(**28c**)

tert-butyl-4-aminoadamantane-1-carboxylate

将化合物 **28b** (8 g, 31.96 mmol) 溶解于胺甲醇溶液(100 mL, 7 M), 室温反应 12 h 后冰浴加入硼氢化钠(3.63 g, 95.88 mmol), 保持此温度反应 1 h。50 mL 碳酸氢钠(1M) 加入反应液, 继续反应 1 h 后浓缩反应液, 所得固体继续溶解于 100 mL 乙酸乙酯, 用 50 mL 水, 50 mL 饱和食盐水依次清洗, 干燥、浓缩得 **28c** (白色固体, 8 g, 产率 99.58%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.90-2.94 (m, 1H), 1.54-2.03 (m, 12H), 1.38 (s, 9H)。

LC-MS m/z (ESI) = m/z = **252.10** [M+1]。

第三步:

4-((5-(叔丁氧羰基)金刚烷-2-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(**28d**)

Ethyl 4-((5-(tert-butoxycarbonyl)adamantan-2-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将化合物 **1f** (8.0 g, 31.83 mmol)和化合物 **28c** (8.44 g, 38.20 mmol) 溶于乙腈 (80 mL), 冰浴加入碳酸钾 (20.74 g, 63.66 mmol), 反应液室温反应 12 h。TLC 监测反应结束, 向反应液中加入水(50 mL), 乙酸乙酯萃取(60 mL×3), 合并有机相, 干燥, 浓缩得粗品。经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1)的目标得到化合物 **28d** (白色固体, 9.3 g, 产率 33.92%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, 0.5H), 8.78 (d, 0.5H), 8.65 (s, 0.5H), 8.64 (s, 0.5H), 4.30-4.36 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 2.06-2.07 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.85-1.90 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 7H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.39 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = m/z = **436.20** [M+1]。

第四步:

4-((5-(叔丁氧羰基)金刚烷-2-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸(**28e**)

4-((5-(tert-butoxycarbonyl)adamantan-2-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将化合物 **28d** (9.3 g, 21.33 mmol)溶解于四氢呋喃 40 mL, 水 40 mL 中, 加入氢氧化锂(1.02 g, 42.66 mmol), 室温搅拌 1 h。TLC 监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用 6N 盐酸调 pH 为 5, 有固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物 **28e** (白色固体, 7.8 g, 产率 89.65 %), 直接进行下一步实验。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18-9.23 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.67-1.97 (m, 9H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.38-1.39 (d, 9H)。

LC-MS m/z (ESI) = m/z = **408.2** [M+1]。

第五步:

4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯(**28f**)

tert-butyl 4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **28e** (7.8 g, 11.912 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中, 冰浴加入 偶氮磷酸二苯酯(1.93 g, 19.12 mmol) 和 三乙胺 (7.37 g, 19.12 mmol), 将反应液室温搅拌 h 后升温至 90°C继续反应 3 h。TLC 监测反应完全, 将反应液自然冷却至室温, 加入 40 mL 水稀释反应液后用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 干燥, 浓缩得到化合物 **28f** (灰色固体, 7.8 g, 产率 60.45%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61-11.62 (d, 1H), 8.11(s, 1H), 4.3 (s, 1H), 2.95(s, 2H), 1.54-2.33 (m, 11H), 1.36-1.40 (m, 9H)。

LC-MS m/z (ESI) = **405.20** [M+1]

第六步:

4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸叔丁酯(**28g**)

tert-butyl 4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **28f** (4.8 g, 11.86 mmol) 溶于 二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 在 0°C 下加入碳酸铯(7.73 g, 23.72 mmol) 和 硫酸二甲酯 (1.12 mL, 11.86 mmol), 室温反应 2 h。随后加入 20 mL 水, 析出固体, 过滤, 干燥得到目标产物化合物 **28g** (浅黄色固体, 2.0 g, 产率 40.25%)。

LC-MS m/z (ESI) = m/z = 419.20 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.33 (d, 3H), 2.94-2.96 (m, 2H), 2.28 (d, 1H), 2.17 (d, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.84 (m, 4H), 1.69 (d, 1H), 1.54(d, 1H), 1.35-1.40 (m, 9H)。

第七步:

叔丁基-4-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸酯(**28h**)

tert-butyl-4-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylate

将化合物 **1e** (300 mg, 2.02 mmol)、化合物 **28g** (850 mg, 2.02 mmol)、碳酸铯 (1.3 g, 4.04 mmol)、((2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基))甲磺酸钯 (II) 甲磺酸酯(183.12 mg, 0.2 mmol)溶解于二氧六环(10 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到化合物 **28h** (白色固体, 500 mg, 产率 13.96 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 0.5H), 9.02 (s, 0.5 H), 8.57 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69 (s, 0.5H), 7.68 (s, 0.5H), 4.26 (s, 0.5H), 4.21 (s, 0.5H), 3.28-3.34 (m, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.36 (d, 3H), 2.13 (d, 2H), 1.71-1.94 (m, 8H), 1.52 (s, 0.5H), 1.49 (s, 0.5H), 1.38 (s, 4.5H), 1.28 (s, 4.5H)。

LC-MS m/z (ESI) = **531.3** [M+1]。

第八步:

4-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸(**28i**)

4-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylic acid

将化合物 **28h** (0.5 g, 0.94 mmol) 溶于 4 N 盐酸二氧六环溶液(50 mL), 混合物室温反应 16 h, 浓缩得粗品化合物 **28i** (浅黄色固体, 0.45 g, 产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = **475.20** [M+1]。

第九步:

4-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲酰胺(**28j**)

4-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxamide

将化合物 **28i** (400 mg, 0.84 mmol)和三乙胺(212.50 mg, 2.1 mmol), 氯化铵(224.66 mg, 4.2 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 0 °C 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(239.54 mg, 0.63 mmol), 反应液继续保持反应 1 h。加入

水(20 mL),混合液用乙酸乙酯萃取(40 mL × 3),合并有机相,干燥后浓缩得粗品。经中压柱分离制备后得到化合物 **28j** (白色固体, 100 mg, 产率 25.14 %).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.64 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.10 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.64 (s, 2H).

LC-MS m/z (ESI) = **474.20** [M+1].

第十步:

4-(7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-腈(**化合物 28-1**和**化合物 28-2**)

4-(7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile

将化合物 **28j** (150 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL), 冰浴加入吡啶 (100.23 mg, 1.27 mmol), 三氟乙酸酐(199.59 mg, 0.95 mmol), 保持温度继续反应 1 h, 加入甲醇 (20 mL), 浓缩粗品。将粗品复溶解于乙酸乙酯 (50 mL), 分别用 15% NaHCO₃ (50 mL), 饱和食盐水 (50 mL), 干燥, 浓缩得到 **化合物 28**, 并通过 Pre-HPLC 得到 (即**化合物 28-1**和**化合物 28-2**), 两个白色固体, **化合物 28-1**(50 mg, 34.30%, RT= 2.637 min, dr%: 99.32%)**化合物 28-2**(70 mg, 48.02%, RT= 3.129 min, dr%: 99.43%). Pre-HPLC (OZ), 流动相:乙腈/甲醇=1/1;柱温 35°C; 柱压: 100 bar;流速: 13.5 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm @4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm.

LC-MS m/z (ESI) =**456.2** [M+1].

化合物 28-1:

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71 – 2.08 (m, 8H).

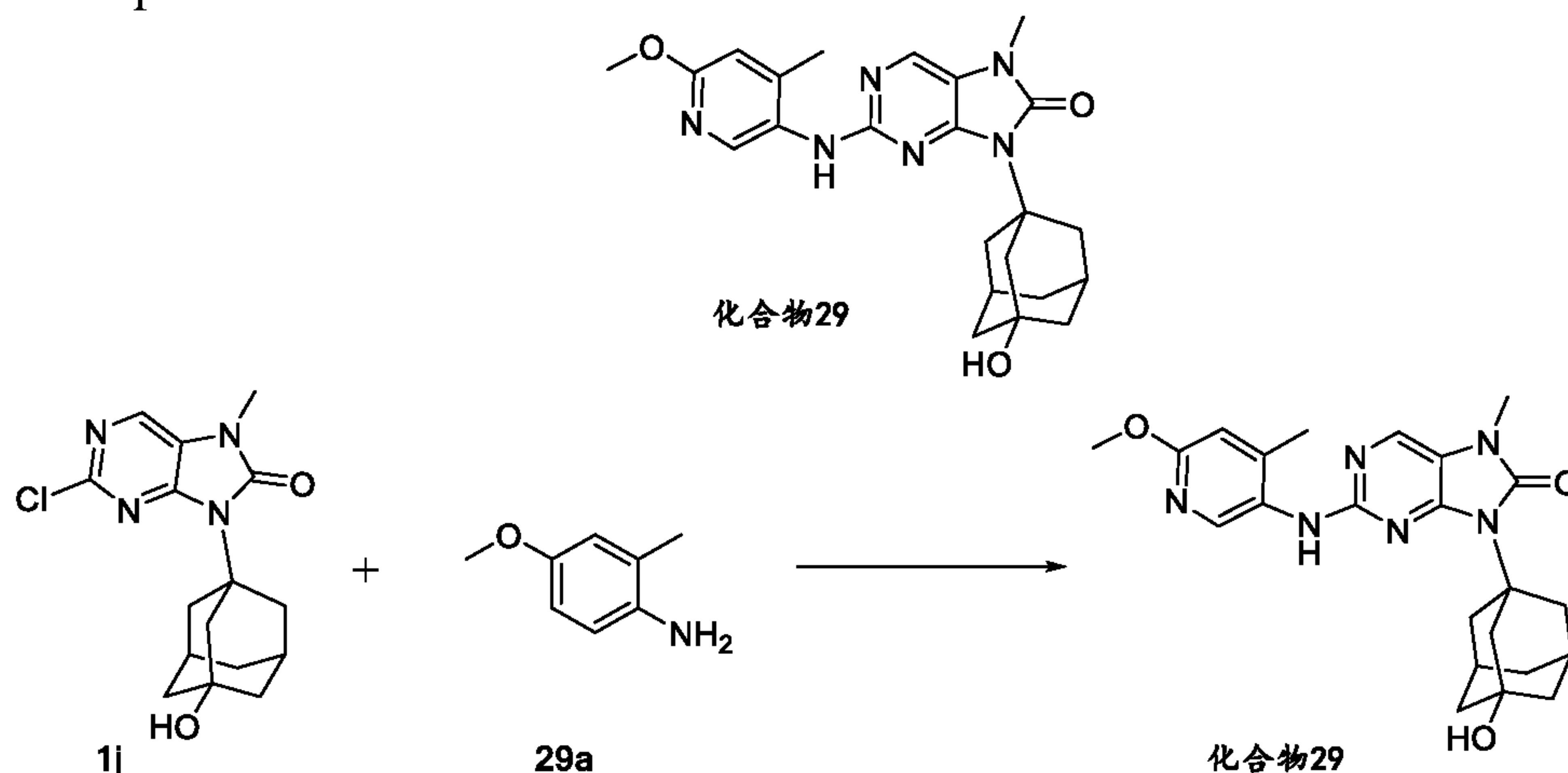
化合物 28-2:

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.24 – 2.33 (m, 6H), 2.1 (s, 2H), 2.01-2.03 (m, 1H), 1.67 (d, 2H).

实施例 29

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-2-((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 29**)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-((6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **1j** (170 mg, 0.78 mmol)、化合物 **29a** (130 mg, 0.94 mmol)、碳酸铯(510 mg, 1.57 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-

氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(70 mg, 0.078 mmol)溶于 1,4 二氧六环(5 mL), 氮气保护换气, 在 110°C 搅拌 4 h, TLC 监测至反应结束。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 得到**化合物 29** (白色固体, 158 mg, 产率 46.16 %)。

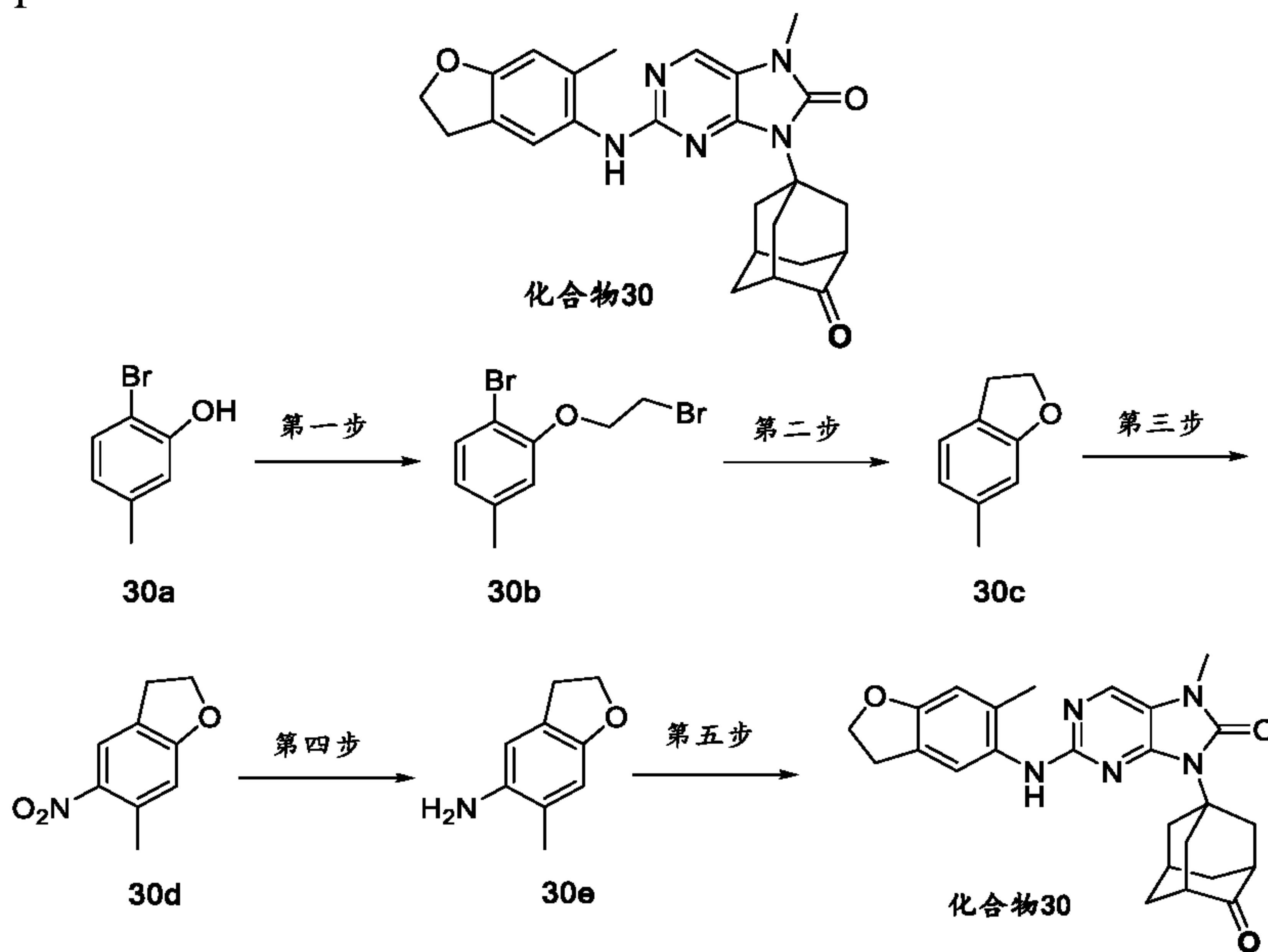
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.37-2.27 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.41 (m, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= 437.2 [M+1]。

实施例 30

7-甲基-2-((6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氨基)-9-(4-氧金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 30**)

7-methyl-2-((6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)amino)-9-(4-oxadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲基苯(**30b**)

1-bromo-2-(2-bromoethoxy)-4-methylbenzene

将 1,2-二溴乙烷用乙腈(100 mL)混匀, 然后加入 2-溴-5-甲基苯酚 **30a** (25 g, 133.67 mmol), 最后加入碳酸钾(55.42 g, 401.01 mmol), 在 80°C 下反应 5 h。反应完成后过滤, 浓缩滤液, 硅胶柱色谱分离提纯(纯石油醚), 得到化合物 **30b** (无色液体, 34 g, 产率 86.51%)。

第二步:

6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃(**30c**)

6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran

将化合物 **30b** (34 g, 115.65 mmol) 加入干燥的反应瓶, 用干燥的四氢呋喃(160 mL)溶解, 然后在 -78°C 下滴加正丁基锂(55 mL, 138.78 mmol), 滴加完成后继续反应 1.5 h。反应完成后, 向反应液中加入水(20 mL)淬灭, 减压除去有机溶剂, 用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 干燥浓缩, 使用硅胶柱色谱分离提纯(纯石油醚), 得到化合物 **30c** (无色液体, 10 g, 产率 64.43%)。

第三步:

6-甲基-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃(**30d**)

6-methyl-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran

将化合物 **30c** (10 g, 74.53 mmol) 溶于醋酸(50 mL)中, 室温下滴入硝酸(11.8 mL, 178.87 mmol, 68% 纯度), 滴加完成后继续反应 10 min。TLC 监测反应完全, 将反应液

倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 干燥浓缩有机相, 使用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯=15/1), 得到化合物 **30d** (黄色固体, 7.0 g, 产率 52.43%)。

第四步:

6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺(**30e**)

6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine

将化合物 **30d** (7.0 g, 39.07 mmol) 用 110 mL (乙醇/水=10/1) 混匀, 加入铁粉(10.9 g, 195.33 mmol), 最后加入稀盐酸(9.8 mL, 2 mol/L), 在 85°C 反应 2 h。将反应液过滤除去铁粉, 浓缩滤液, 然后用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至弱碱性, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1), 得到化合物 **30e** (褐色固体, 4.5 g, 产率 77.05%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO) δ 6.52 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.36-4.31 (t, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.02-2.98 (t, 2H), 1.98 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 150.10 [M+1]。

第五步:

7-甲基-2-((6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氨基)-9-(4-氧金刚烷-1-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **30**)

7-methyl-2-((6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)amino)-9-(4-oxadamantan-1-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **1j** (200 mg, 0.60 mmol)、化合物 **30e** (178 mg, 1.2 mmol)、碳酸铯(579 mg, 1.8 mmol)和 Brettphos G3 Pd(54 mg, 0.06 mmol)加入干燥的反应瓶, 再加入 1,4-二氧六环(20 mL), 氮气置换三次, 在 110°C 下反应 2.5 h。将反应液浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(DCM:MeOH=20:1), 得到 化合物 **30** (白色固体, 40 mg, 产率 14.97%)。

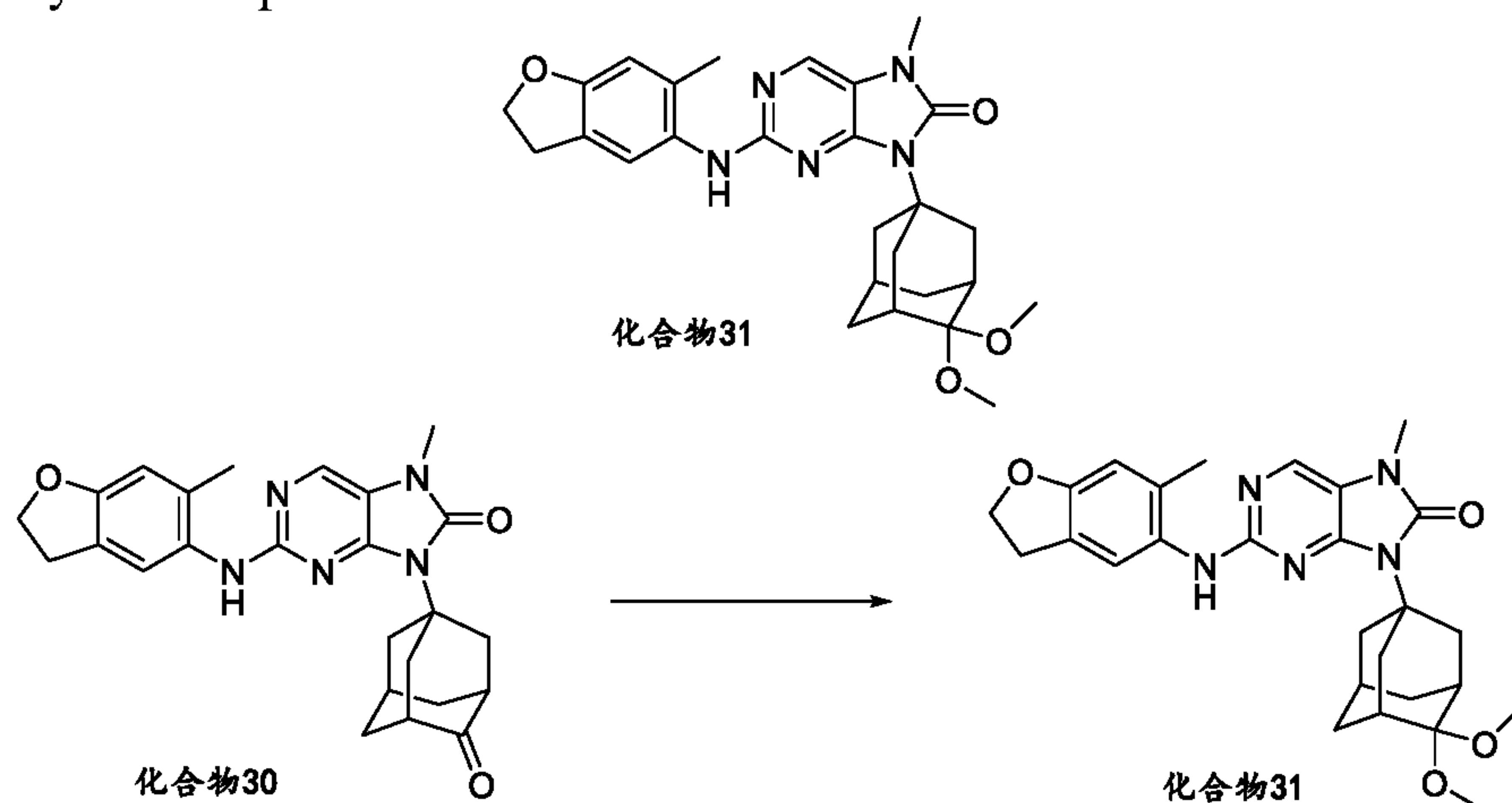
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 446.20 [M+1]。

实施例 31

9-(4,4-二甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **31**)

9-(4,4-dimethoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将 化合物 **30** (100 mg, 0.22 mmol) 溶解于甲醇 3 mL, 乙腈 5 mL 中, 并加入 2M 盐酸 0.5 mL, 在常温静置 30 min, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物通过 P

re-HPLC 得到 **化合物 31** (白色固体, 22.0 mg, 产率 20.4 %).

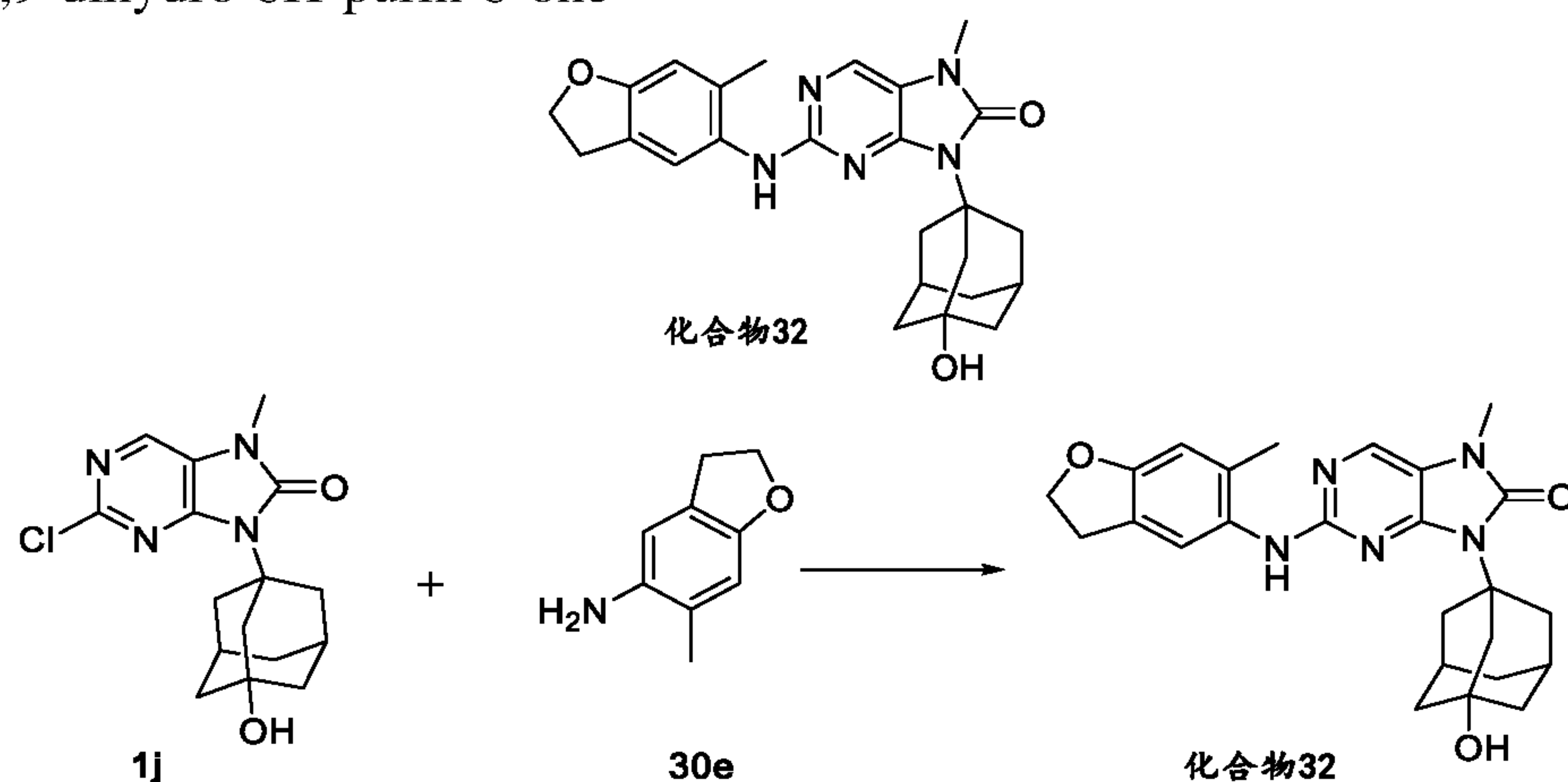
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI)= **492.24** [M+1].

实施例 32

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((6-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 32**)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **1j** (200 mg, 0.60 mmol)、化合物 **30e** (178 mg, 1.2 mmol)、碳酸铯(579 mg, 1.8 mmol)和 Brettphos G3 Pd(54 mg, 0.06 mmol)加入干燥的反应瓶, 再加入 1,4-二氧六环(20 mL), 氮气置换三次, 在 110°C 下反应 2.5 h。将反应液浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(DCM:MeOH=20:1), 得到 **化合物 32** (白色固体, 40 mg, 产率 14.97%)。

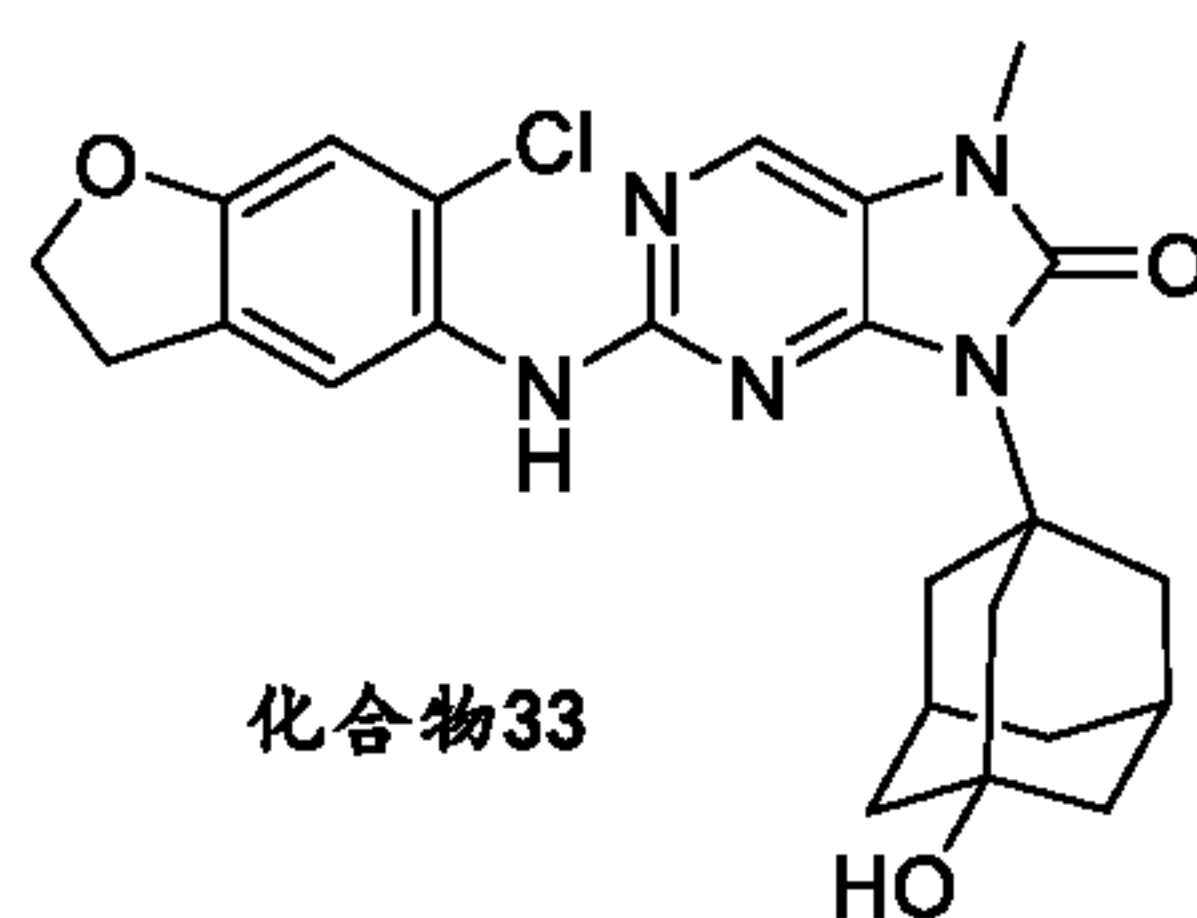
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12 (t, 2H), 2.38-2.32 (m, 6H), 2.17 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H).

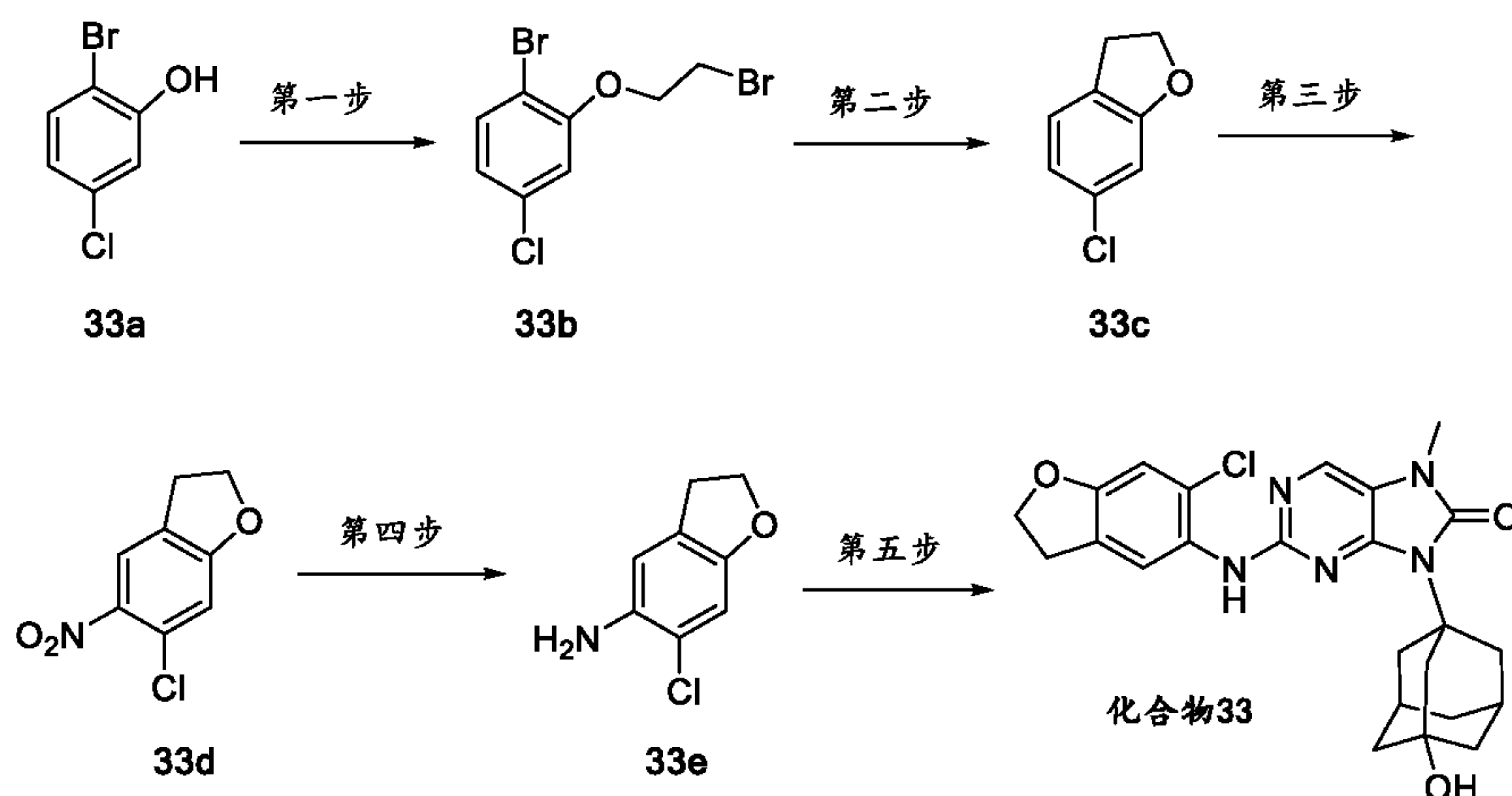
LC-MS m/z (ESI) = **448.20** [M+1].

实施例 33

2-((6-氯-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)氨基)-9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**化合物 33**)

2-((6-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)amino)-9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



**第一步:**1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-氯苯(**3b**)

1-bromo-2-(2-bromoethoxy)-4-chlorobenzene

将1,2-二溴乙烷(109.2 g, 581.28 mmol)用乙腈(120 ml)混匀, 然后加入化合物 **33a** (30 g, 144.61 mmol), 最后加入碳酸钾(60 g, 434.12 mmol), 在 80°C下反应 5 h。反应完成后过滤, 浓缩滤液, 硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯=200/1), 得到化合物 **33b** (白色固体, 31 g, 产率 68.19%)。

第二步:6-氯-2,3-二氢苯并呋喃 (**33c**)

6-chloro-2,3-dihydrobenzofuran

将化合物 **33b** (31 g, 98.60 mmol)加入干燥的反应瓶, 用干燥的四氢呋喃(160 mL)溶解, 然后在-78°C下滴加正丁基锂(45.5 mL, 118.32 mmol), 滴加完成后继续反应 1.5 h。反应完成后, 向反应液中加入水(20 mL)淬灭, 减压除去有机溶剂, 用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 干燥浓缩, 使用硅胶柱色谱分离提纯(纯石油醚), 得到化合物 **33c**(无色液体, 15 g, 产率 98.42%)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 6.98-6.96 (dt, 1H), 6.72-6.69 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.50-4.46 (t, 2H), 3.08-3.03 (t, 2H)。

第三步:6-氯-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃(**33d**)

6-chloro-5-nitro-2,3-dihydrobenzofuran

将化合物 **33c** (15 g, 97.03 mmol) 溶于醋酸(110 mL)中, 在 70°C下滴入硝酸(15.5 mL, 232.87 mmol, 68% 纯度), 滴加完成后继续反应 30 min。TLC 监测反应完全, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 干燥浓缩有机相, 使用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯=20/1), 得到化合物 **33d** (黄色固体, 12.5 g, 产率 64.55%)。

LC-MS m/z(ESI)= 200.00 [M+1]。

第四步:6-氯-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺(**33e**)

6-chloro-2,3-dihydrobenzofuran-5-amine

将化合物 **33d** (12.5 g, 62.63 mmol) 用 110 mL(乙醇/水=10/1)混匀, 加入铁粉(17.8 g, 318.77 mmol), 最后加入稀盐酸(16.5 mL, 2mol/L), 在 85°C反应 2 h。将反应液过滤除去铁粉, 浓缩滤液, 然后用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至弱碱性, 然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 干燥浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=15/1), 得到化合物 **33e** (黄色固体, 7.0 g, 产率 65.91%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 6.72 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.43-4.39 (t, 2H), 3.07-3.02 (t, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 170.00 [M+1]。

第五步:

将化合物 **1j** (0.2 g, 1.18 mmol)、化合物 **33e** (0.197 g, 0.589 mmol)、碳酸铯(0.80 g, 0.088 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(0.384 g, 1.18 mmol)溶于 1,4 二氧六环(5 mL),氮气保护换气,在 110°C 搅拌 4 h, TLC 监测至反应基本结束。浓缩反应液,残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1),得到 **化合物 33** (白色固体, 83 mg, 产率 30.08 %)。

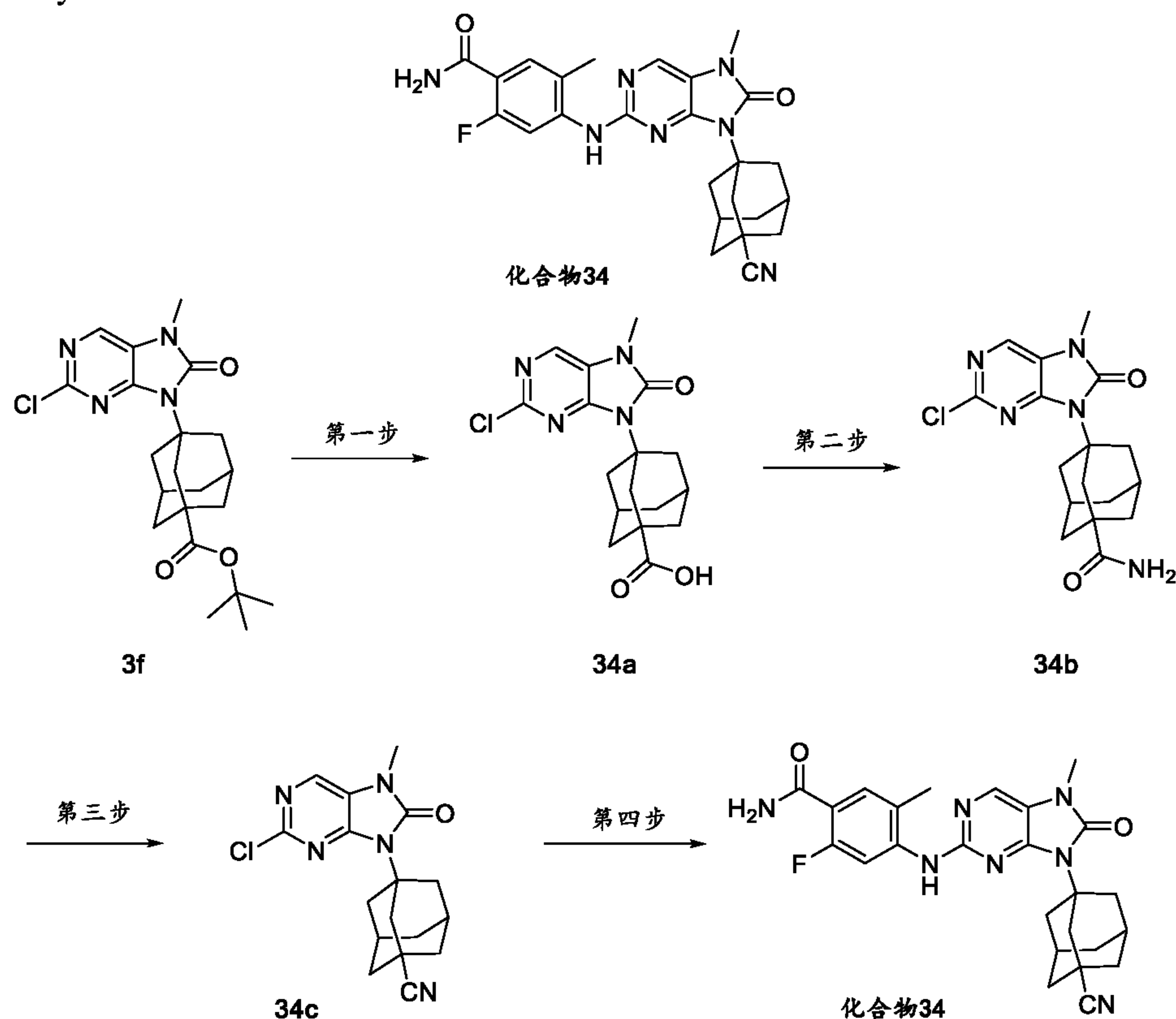
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 2.40–2.30 (m, 7H), 1.60–1.43 (m, 7H)。

LC-MS m/z (ESI)= 468.17 [M+1]。

实施例 34

4-((9-(3-氰基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(**化合物 34**)

4-((9-(3-cyanoadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

3-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸(**34a**)

3-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylic acid

将化合物 **3f** (5.0 g, 11.9 mmol) 溶于 4N 盐酸二氧六环溶液(100 mL), 混合物 60°C 反应 6 h, 浓缩, 经中亚制备后得化合物 **34a** (浅黄色固体, 4.3 g, 产率 99%)。

LCMS m/z (ESI)=363.2[M+1]。

第二步:

3-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲酰胺(**34b**)

3-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxamide

将化合物 **34a** (4.3 g, 11.9 mmol), 氯化铵(6.37 g, 119.0 mmol), 三乙胺(6.0 g, 59.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 于冰浴下加入 HATU (9.05 g, 23.8 mmol), 混

合物室温反应 2 h, 加水(100 mL)淬灭反应, 减压旋除四氢呋喃, 大量固体析出, 过滤旋干后得到化合物 **34b** (灰白色固体, 4.0 g, 产率 93.0%)。

LCMS m/z (ESI)=362.2[M+1]。

第三步:

3-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲腈(**34c**)

3-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile

将化合物 **34b** (4.0 g, 11.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL), 冰浴加入吡啶 (3.48 g, 44.0 mmol), 三氟乙酸酐(6.93 g, 33.0 mmol), 保持温度继续反应 1 h, 加入甲醇 (20 mL), 浓缩粗品。将粗品倒入饱和 NaHCO_3 溶液中(100 mL), 大量固体析出, 过滤旋干后得到化合物 **34c** (浅黄色固体, 3.3 g, 产率 87.3 %)。

LCMS m/z (ESI)=344.2[M+1]。

第四步:

4-((9-(3-氰基金刚烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物 **34**)

4-((9-(3-cyanoadamantan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将化合物 **34c** (2.0 g, 5.82 mmol)、化合物 **21a** (1.96 g, 11.64 mmol)、碳酸铯 (3.80 g, 11.64 mmol)、[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钨(II) 甲磺酸酯(528 mg, 0.582 mmol)溶解于二氧六环 (30 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到化合物 **34** (白色固体, 1.0 g, 产率 36.1 %)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (q, 2H), 2.06 – 1.94 (m, 4H), 1.68 (s, 2H)。

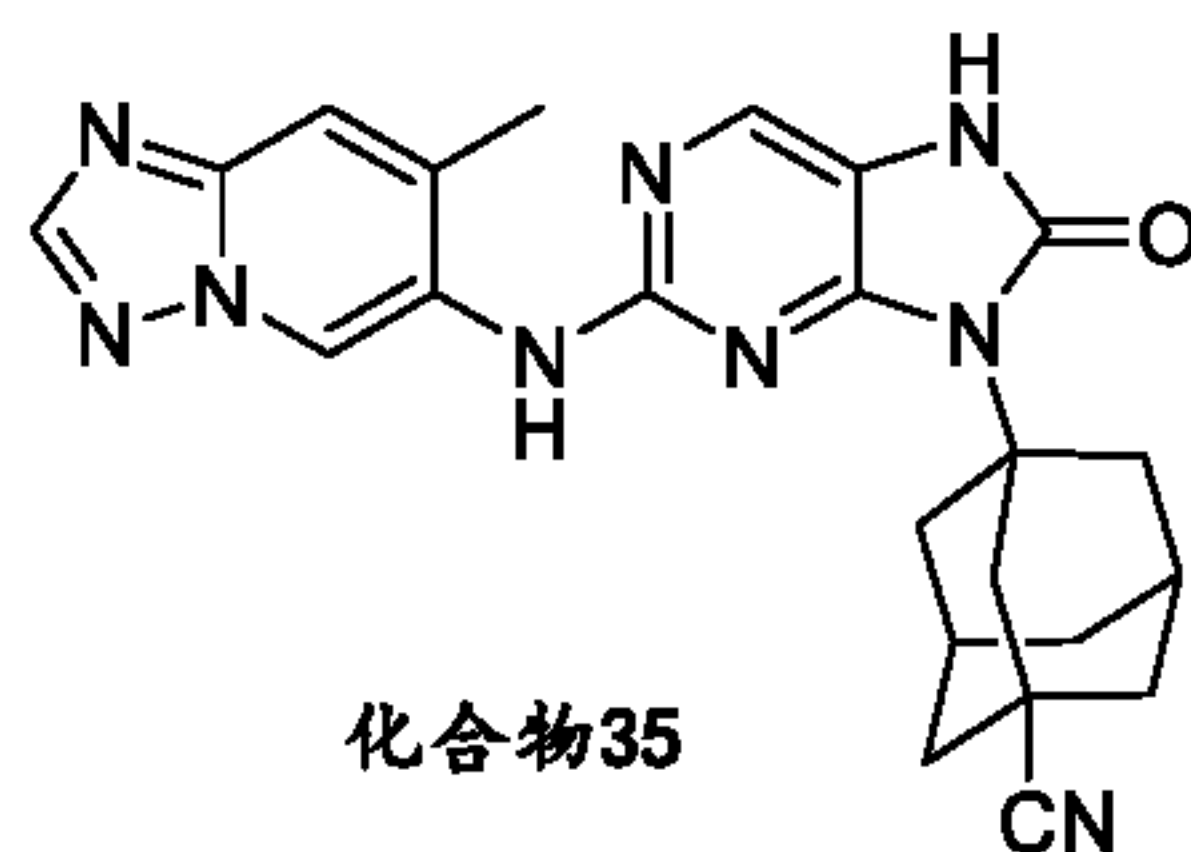
LCMS m/z (ESI)=476.2[M+1]。

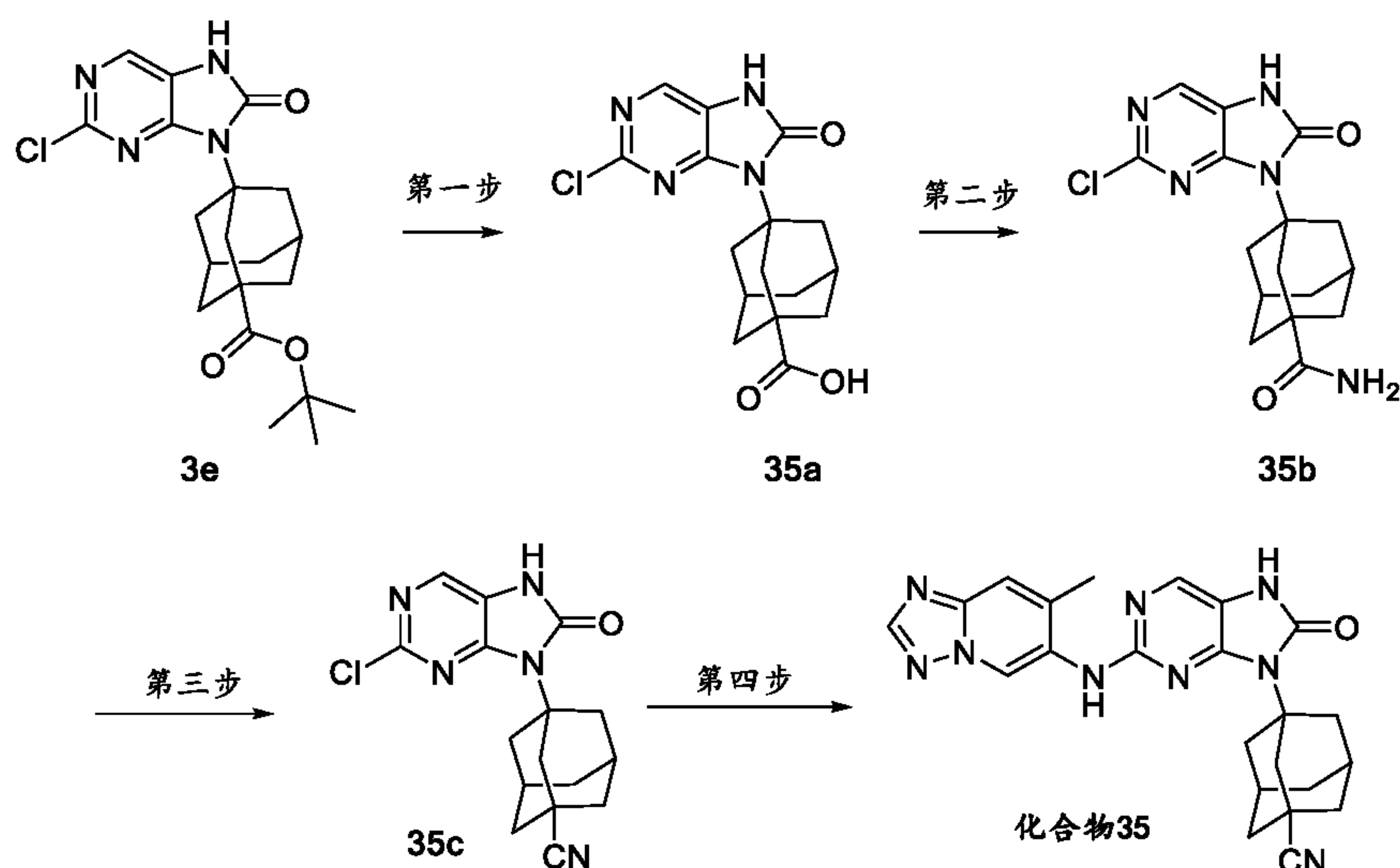
^{19}F NMR (377 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115.48。

实施例 35

3-(2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲腈(化合物 **35**)

3-(2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile



**第一步:**

3-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-羧酸(**35a**)

3-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxylic acid

将化合物 **1e** (3.2 g, 7.90 mmol) 溶于 4N 盐酸二氧六环溶液(100 mL), 混合物 60°C反应 6 h, 浓缩, 经中亚制备后得到化合物 **35a** (浅黄色固体, 2.75 g, 产率 100%)。

LCMS m/z(ESI)=349.2[M+1]。

第二步:

3-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲酰胺(**35b**)

3-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carboxamide

将化合物 **35a** (2.75 g, 7.90 mmol), 氯化铵(4.23 g, 79.0 mmol), 三乙胺(3.99 g, 39.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL)中, 于冰浴加入 HATU (6.01 g, 15.80 mmol), 混合物室温反应 2 h, 加水(100 mL)淬灭反应, 减压旋除四氢呋喃, 大量固体析出, 过滤旋干后得到化合物 **35b** (灰白色固体, 2.4 g, 产率 87.5%)。

LCMS m/z(ESI)=348.2[M+1]。

第三步:

3-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲腈(**35c**)

3-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile

将化合物 **35b** (2.4 g, 6.91 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL), 冰浴加入吡啶 (2.19 g, 27.63 mmol), 三氟乙酸酐(4.35 g, 20.73 mmol), 保持温度继续反应 1 h, 加入甲醇 (20 mL), 浓缩粗品。将粗品倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中(100 mL), 大量固体析出, 过滤旋干后得到化合物 **35c** (浅黄色固体, 1.4 g, 产率 61.4 %)。

LCMS m/z(ESI)=330.2[M+1]。

第四步:

3-(2-((7-甲基-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)金刚烷-1-甲腈(**化合物 35**)

3-(2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)adamantane-1-carbonitrile

将化合物 **35c** (1.4 g, 4.24 mmol)、7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺 **1e** (624 mg, 4.24 mmol)、碳酸铯(2.70 g, 8.28 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯 (II) 甲磺酸酯 (385 mg, 0.424 mmol)溶解于二氧六环(30 mL), 氮气保护并换气, 在 100°C搅拌 4 h。TLC 监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到 **化合物 35** (白色固体, 286 mg, 产率 15.3 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H),

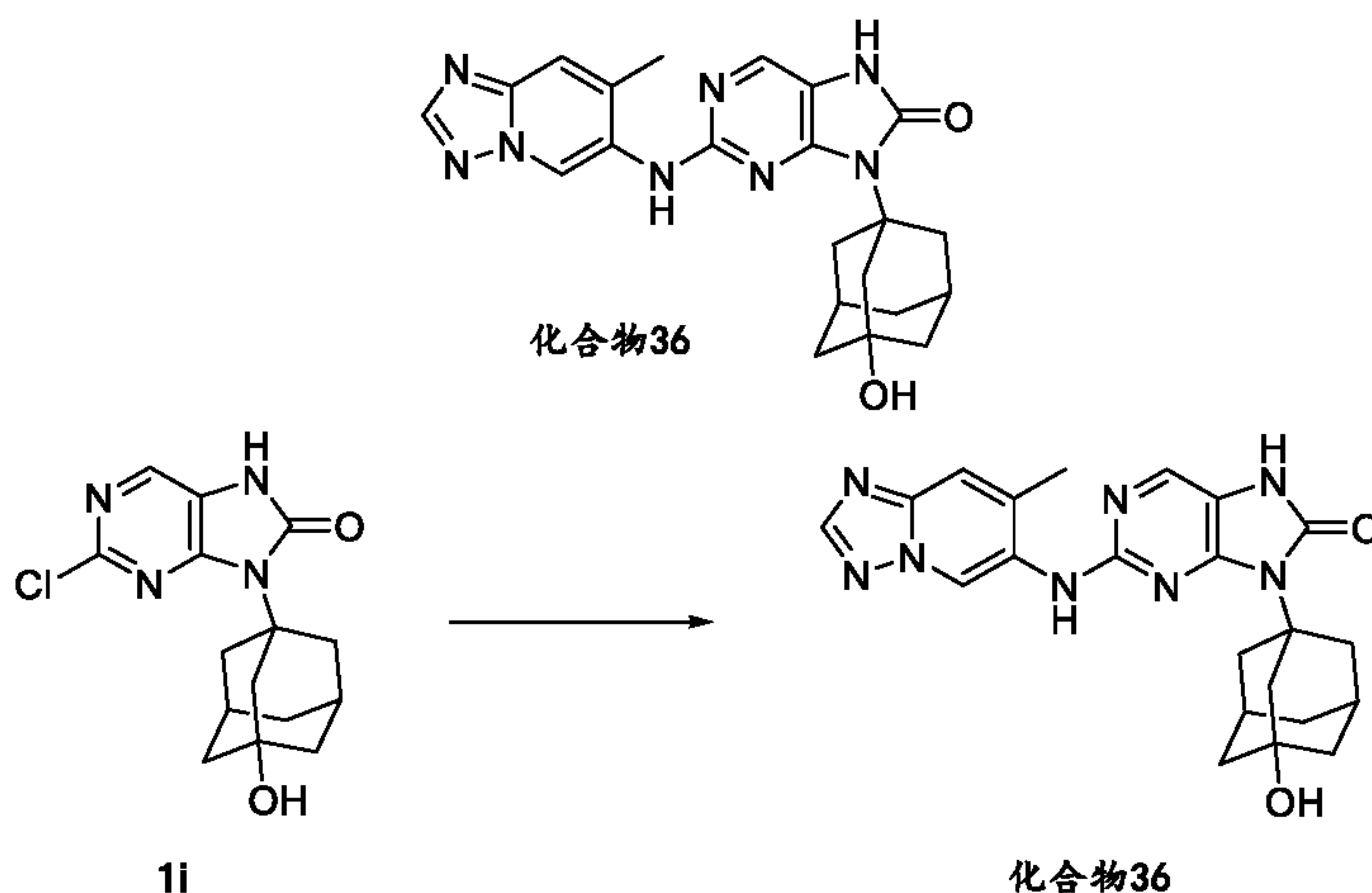
7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.49-2.44(m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.90 (d, 4H), 1.61 – 1.53(m, 2H)。

LCMS m/z (ESI)=442.2[M+1]。

实施例 36

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物 36)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物 **1i** (128 mg, 0.4 mmol)、化合物 **1e** (132 mg, 0.3 mmol)、碳酸铯(1 g, 1.2 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(915 mg, 0.04 mmol)2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(622 mg, 0.08 mmol)溶解于二氧六环中，氮气保护并换气，在 100°C下搅拌 4 h。浓缩反应液，残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到 **化合物 36** (白色固体 30.0 mg，产率 17.5%)。

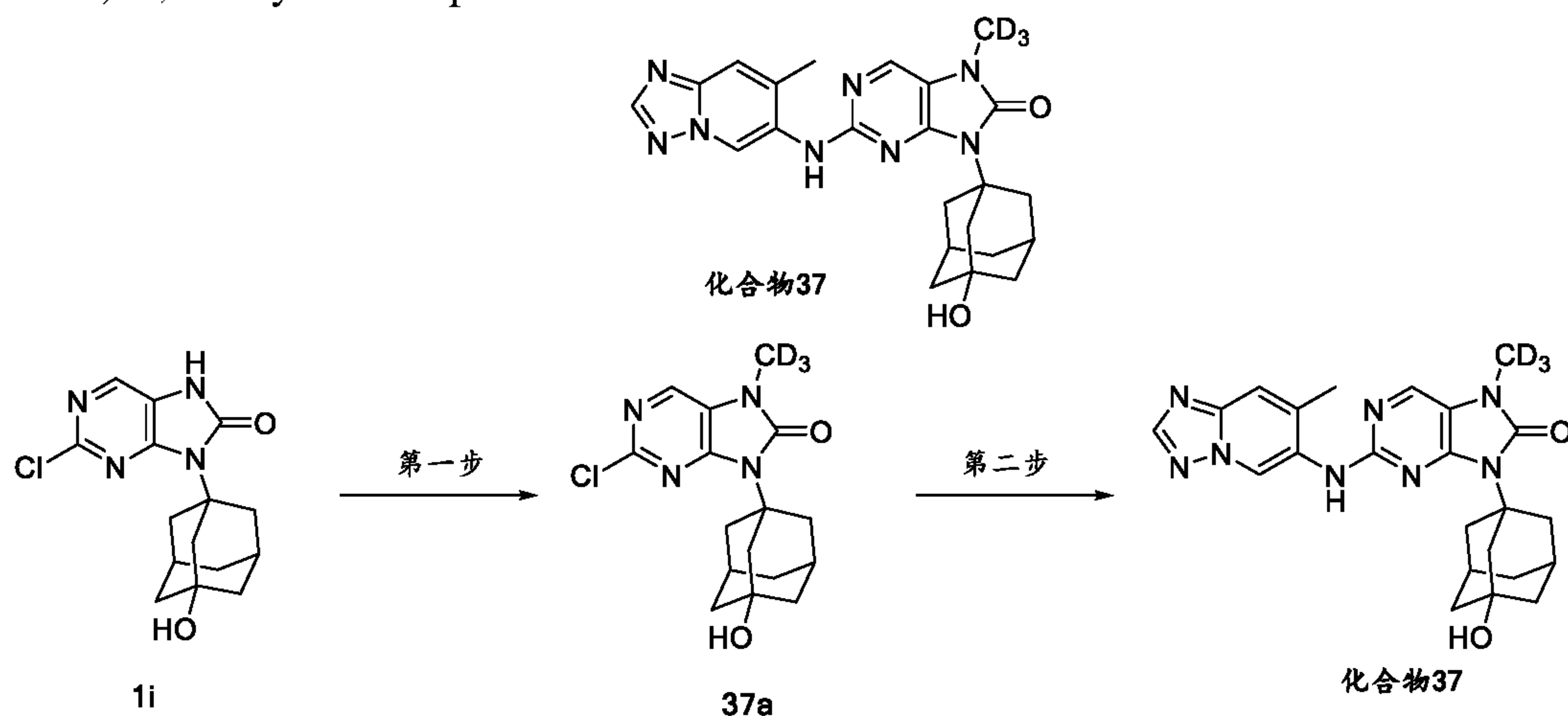
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 10.86 (s,1H), 9.09 (s,1H), 8.47 (s,1H), 8.36 (s,1H), 7.87 (s,1H), 7.69(s, 1H), 4.55 (s, 1H), 2.50-2.52 (m, 9H), 1.50-1.58 (M, 4H), 1.41-1.44 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)=433.20 [M+1]。

实施例 37

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-(甲基-d3)-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物 37)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-(methyl-d3)-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

2-氯-9-((3-羟基金刚烷-1-基)-7-(甲基-d3)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**37a**)

2-chloro-9-((3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-(methyl-d3)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **1i** (1.0 g, 3.12mmol)溶解于二甲基亚砜(20 mL)中, 室温下加入碳酸铯(1.6 g, 6.24mmol), 然后在 0°C加入氙代碘甲烷(0.4 g, 3.36 mmol), 室温反应 2 h。反应结束后加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 有固体析出, 过滤旋干后使用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v=15:1))纯化, 得到化合物 **37a** (白色固体, 0.36g, 产率 34.66%)。

LC-MS m/z (ESI)= 457.20 [M+1]。

第二步:

9-(3-羟基金刚烷-1-基)-7-(甲基-d3)-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **37**)

9-(3-hydroxyadamantan-1-yl)-7-(methyl-d3)-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将化合物 **37a** (135.1 mg, 0.4 mmol)、化合物 **1e** (40 mg, 0.3 mmol)、碳酸铯(391mg, 1.2 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(40 mg, 0.04 mmol)2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (622 mg, 0.08 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在 100°C下搅拌 4 h。浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到 化合物 **37** (白色固体, 12.6 mg, 产率 2.5%)。

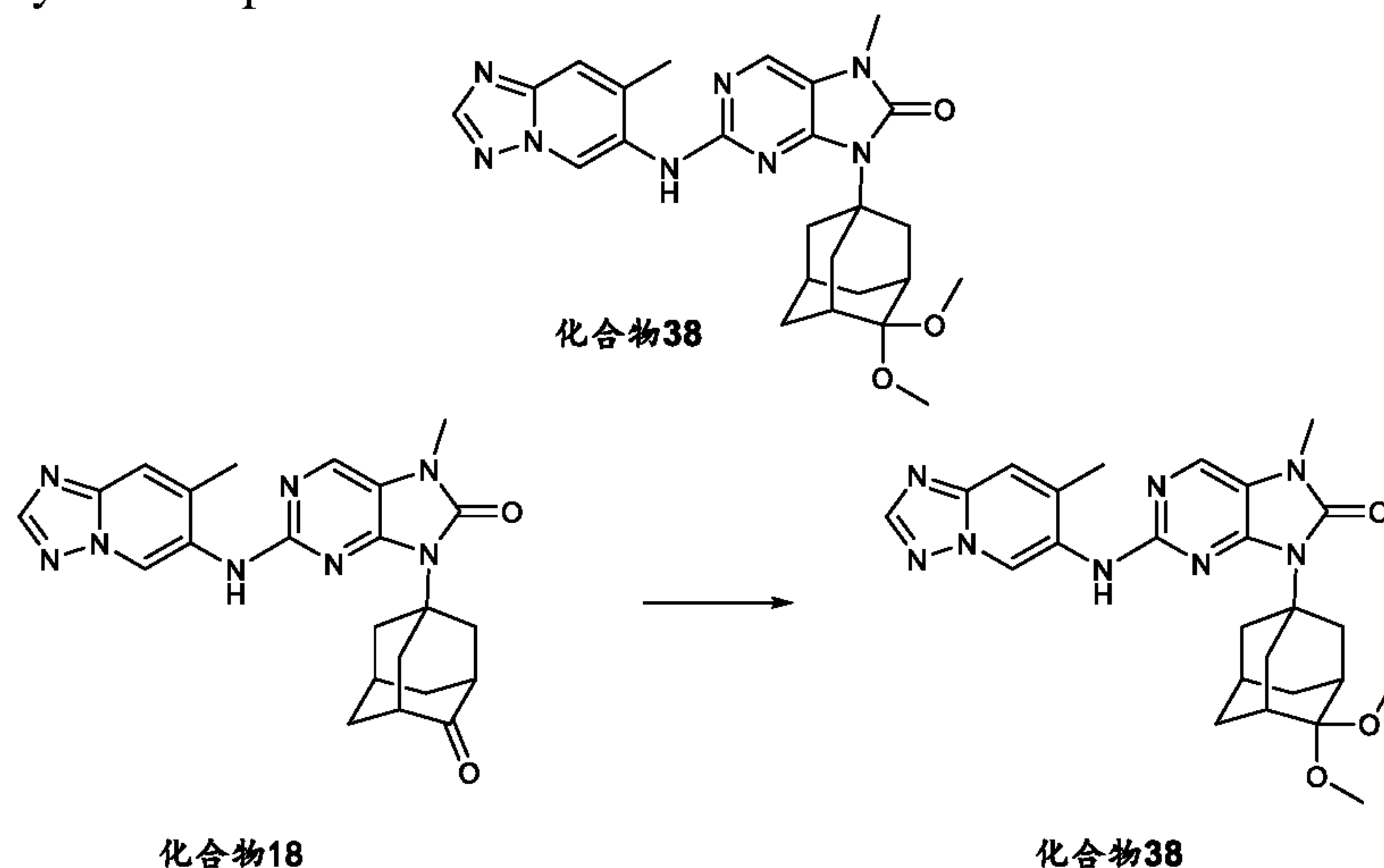
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.35-2.42 (m, 9H), 2.17 (s, 2H), 1.58-1.23 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI)= 450.28 [M+1]。

实施例 38

9-(4,4-二甲氧基金刚烷-1-基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)氨基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物 **38**)

9-(4,4-dimethoxyadamantan-1-yl)-7-methyl-2-((7-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将 化合物 **18** (100 mg, 0.22 mmol)溶解于甲醇 3 mL, 乙腈 5 mL 中, 并加入 2M 盐酸 0.5 mL, 在常温静置 30 min, 经 TLC 监测反应完全, 浓缩反应液, 残留物通过 Pre-HPLC 得到 化合物 **30** (白色固体, 22.0 mg, 产率 20.4 %)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.93-2.96 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 2H), 1.34-1.49 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 491.24 [M+1]。

生物学试验

1、DNA-PK 激酶抑制试验

通过 DNA-PK 激酶检测试剂盒(DNA-PK kinase assay kit)(购买自 Promega 公司，货号：V4107，批号：0000366495)检测化合物对 DNA-PK 激酶的抑制活性。利用化学发光对结果进行定量，具体实验方案如下：

- i. 按照试剂盒说明书构建不同浓度 ADP-荧光标准曲线；
- ii. 于 384 孔白色板中制备 5μL 反应体系，每孔中分别加入 1μL 化合物(分别设定浓度梯度 1μM、200nM、40nM、8nM、1.6nM、0.32nM、0.064nM、0.013nM)、20 units DNA-PK 激酶、0.2μg/μL 底物、10μg/μL DNA、50μM ATP、1% DMSO；
- iii. 混匀，离心(1000rpm，30s)，37℃孵育 60min；
- iv. 加入 5μL ADP-Glo™ Reagent 终止反应，混匀，离心(1000rpm，30s)，室温孵育 40min；
- v. 加入 10μL Kinase Detection Reagent，震荡混匀，离心(1000rpm，30s)，室温孵育 30min；
- vi. 利用酶标仪(Thermo fisher，Varioskan LUX)测定荧光值。利用 GraphPad Prism 8 进行 IC₅₀ 的计算，结果见表 1。

表 1 DNA-PK 激酶抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	1.30
化合物 2	0.01
化合物 3	14.95
化合物 4	0.45
化合物 5	3.87
化合物 6	0.08
化合物 7	0.01
化合物 8	0.01
化合物 9	1.10
化合物 10	2.26
化合物 11	0.10
化合物 12	0.01
化合物 13-1	0.68
化合物 13-2	51.90
化合物 14	0.01
化合物 15	1.10
化合物 16-1	0.52
化合物 16-2	2.49
化合物 17-1	0.01
化合物 17-2	2.20
化合物 18	0.06
化合物 18-2	0.13
化合物 19	0.03
化合物 20-1	0.03
化合物 20-2	1.10
化合物 21-1	0.01

化合物 21-2	0.10
化合物 22	0.01
化合物 23-1	2.84
化合物 23-2	0.85
化合物 24-1	0.66
化合物 24-2	8.39
化合物 25	0.01
化合物 26	0.01
化合物 27-1	10.5
化合物 27-2	0.48
化合物 28-1	0.75
化合物 28-2	0.10
化合物 29	0.50
化合物 30	0.08
化合物 31	0.10
化合物 32	2.30
化合物 33	6.40
化合物 34	7.50
化合物 35	0.48
化合物 36	0.32
化合物 37	1.30
对照例	100.20

注：对照例为 J. Med. Chem (2020), 63(7), 3461-3471 的化合物 3，对照例按照其制备方法制备得到。

结果表明，与对照例相比，本发明化合物对 DNA-PK 激酶具有更显著的抑制效果。

2、移植瘤抑制实验

2.1 实验材料：A549 细胞(购自 ATCC)；Doxorubicin(多柔比星)脂质体(Dox)(Lipo Doxorubicin，商品名“里葆多”，购自上海复旦张江生物医药股份有限公司)；化合物 1、6、19、22、34；6 周龄雌性裸鼠(体重 18-20g)(北京维通利华实验动物技术有限公司)，每组 10 只鼠。

2.2 Doxorubicin 与待筛选化合物联用对 A549 移植瘤的抑制效果测定：

2.2.1 收集处于生长对数期的 A549 细胞，预冷 PBS 洗 2 次后备用；

2.2.2 Balb/c 裸小鼠实验室环境适应 3 天，于右肋部皮下接种 A549 细胞，接种细胞量为 5×10⁶/只，待肿瘤生长至 200 mm³ 左右时进行药效实验；

2.2.3 将成功长瘤的小鼠进行随机分组，设置单独 Doxorubicin(Dox)组、待测化合物和 Dox 联用组、对照组(载体(Vehicle))，给药 21 天；小鼠灌胃给药(i.g.)，每日 2 次(BID，给药体积 5mL/kg；溶剂为 5% DMSO+30% 2-羟丙基-β-环糊精)。早上灌胃给药 1h 后，由尾静脉注射 Lipo Doxorubicin(2.5mg/kg)；每周 1 次(QW，给药体积 5mL/kg；)具体给药方案如下：

组别	治疗	剂量
1	载体	—
2	化合物 1+Doxorubicin	化合物 1(20 mg/kg, BID, i.g.) Dox(2.5mg/kg, QW, i.v.)
3	化合物 6+Doxorubicin	化合物 6(20 mg/kg, BID, i.g.) Dox(2.5mg/kg, QW, i.v.)
4	化合物 19+Doxorubicin	化合物 19(20 mg/kg, BID, i.g.) Dox(2.5mg/kg, QW, i.v.)
5	化合物 22+Doxorubicin	化合物 22(20 mg/kg, BID, i.g.) Dox(2.5mg/kg, QW, i.v.)
6	化合物 34+Doxorubicin	化合物 34(20 mg/kg, BID, i.g.) Dox(2.5mg/kg, QW, i.v.)
7	Lipo Doxorubicin	2.5 mg/kg, QW, i.v.

2.2.4 每周称量 2 次小鼠体重，并同时测定肿瘤体积：肿瘤体积(V)计算公式为： $V = 1/2 \times L_{长} \times L_{短}^2$ ，并计算抑瘤率，抑瘤率(%)=(D21 肿瘤体积(载体)-D21 肿瘤体积(给药组))/D21 肿瘤体积(载体)×100；

2.2.5 给药 21 天后，分离肿瘤并称重，并计算体重变化率，体重变化率(%)=(D21 体重-D0 体重)/D0 体重×100。

表 2 移植瘤抑制实验结果

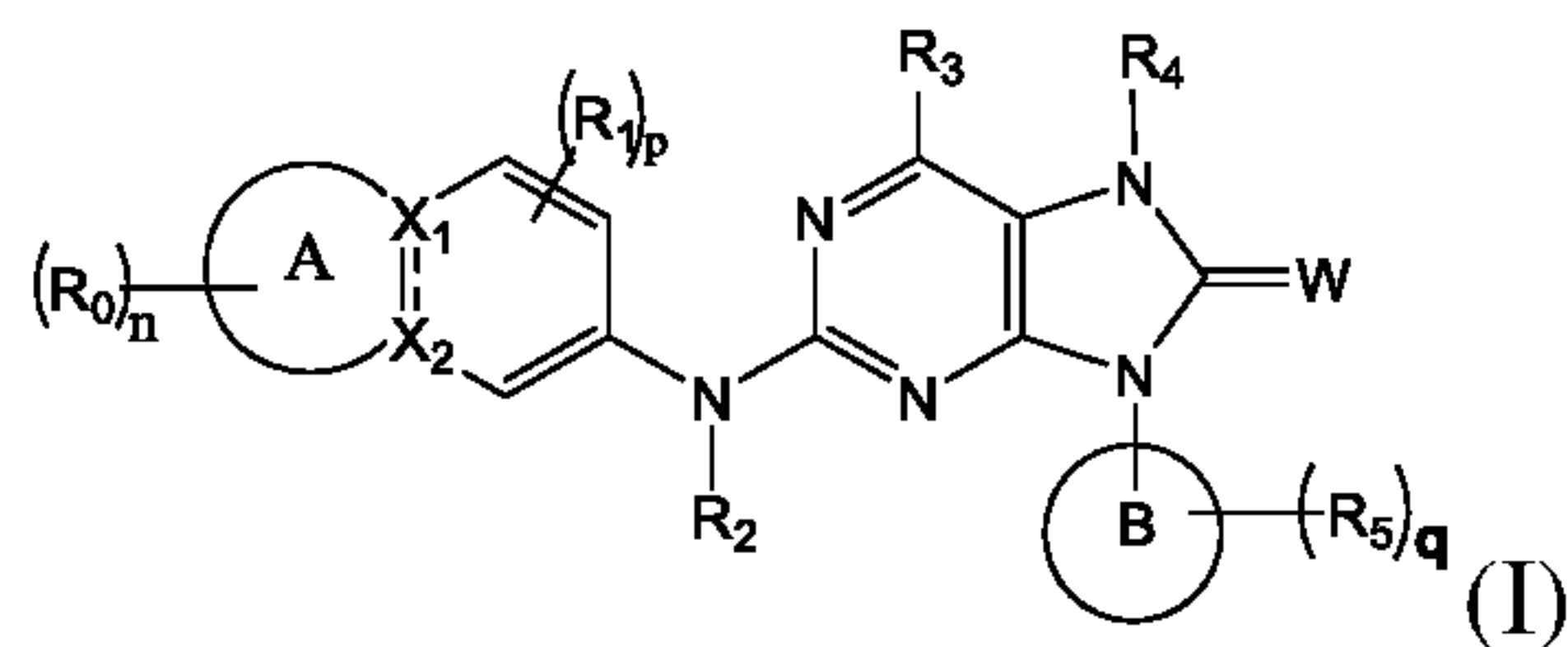
测试项目	组 1			组 2			组 3			组 4			组 5		
	载体 -1	Dox-1	化合物 1 +Dox-1	载体 -2	Dox-2	化合物 6 +Dox-2	载体-3	Dox -3	化合物 19 +Dox-3	载体 -3	Dox -3	化合物 22+ Dox-3	载体 -3	Dox-3	化合物 34+ Dox-3
D0 平均肿瘤 体积(mm ³)	171.60	171.80	171.60	185.88	182.25	185.63	186.21	186.23	185.99	186.21	186.23	184.94	186.21	186.23	185.95
D0 平均体重(g)	18.96	19.74	19.70	18.50	18.90	20.10	19.03	19.27	19.03	19.03	19.27	19.17	19.03	19.27	19.91
D21 平均肿瘤 体积(mm ³)	596.17	474.28	371.06	1057.75	634.38	510.00	698.21	605.36	318.55	698.21	605.36	502.56	698.21	605.36	451.01
D21 平均 体重(g)	20.24	18.96	17.83	21.30	18.70	20.50	20.91	19.81	18.03	20.91	19.81	18.7	20.91	19.81	19.11
D21 抑瘤率(%)	-	20.45	37.76	-	40.02	51.78	-	13.30	54.38	-	13.30	28.02	-	13.30	35.40
D21 体重 变化率(%)	6.75	-3.95	-9.49	15.14	-1.05	1.99	9.88	2.80	-5.25	9.88	2.80	-2.45	9.88	2.80	-4.01

结论：实验结果表明，本发明化合物与 Doxorubicin 联用均显著提高 Doxorubicin 的肿瘤抑制效果，且不会引起明显的体重减轻。

本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

权利要求书

1、通式(I)所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐或共晶：



其中：

A 不存在或者选自 4 至 12 元的杂环，所述的杂环包含 1 至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子；

X₁、X₂ 各自独立选自 C、O、N 或者 S，且当 A 选自 4 至 12 元的杂环时，X₁、X₂ 作为 A 环的一部分；

B 选自金刚烷基；

R₀、R₁ 各自独立地选自 H、卤素、羧基、=O、-OH、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{a1}R^{a2}、C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR^{a1}R^{a2}、C₂₋₆ 烯基或者 C₂₋₆ 炔基，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基和 C₁₋₆ 烷氧基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代；

或者当 n 选自 2、3 或者 4 时，两个 R₀ 与其相连的原子形成 3 至 8 元环，所述的 3 至 8 元环任选地包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的 3 至 8 元环任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、C₁₋₆ 烷基或者氨基的取代基所取代；

R₂ 选自 H 或者 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或者 C₁₋₆ 烷氧基；

R₄ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基，所述的 C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基任选被 1 个或者多个选自 -OH、D、卤素、氰基、羧基、-NH₂、=O、-C(=O)NH₂、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基或者 C₅₋₁₂ 杂芳基的取代基所取代；

或者，R₃ 和 R₄ 与其相连的原子形成 4 至 12 元杂环，所述的杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的 4 至 12 元杂环任选被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NR^{a1}R^{a2}、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR^{a1}R^{a2}、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基或者 C₅₋₁₂ 杂芳基的取代基所取代；且所述的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基或者 C₂₋₆ 炔基任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、氰基、卤素、-O-R^{a1}、-NR^{a1}R^{a2}、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基或者 C₅₋₁₂ 杂芳基的取代基所取代；

R₅ 选自 -OH、卤素、D、氰基、羧基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NR^{a1}R^{a2}、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR^{a1}R^{a2}、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基或者 C₅₋₁₂ 杂芳基，且所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₄₋₁₂ 杂环烷基、C₆₋₁₂ 芳基、C₅₋₁₂ 杂芳基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、羧基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR^{a1}R^{a2} 或者 =O 的取代基所取代；

R^{a1}、R^{a2} 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R^{a3} 或者 -C(=O)NR^{a4}R^{a5}，其中所述的 C₁₋₆ 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₂ 芳基、C₅₋₁₂ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃ 杂环烷基或者 C₄₋₁₂ 杂环烷基的取代基所取代；或

者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环, 所述的 3 至 12 元杂环含有 1 个至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

R^{a3} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-12} 芳基;

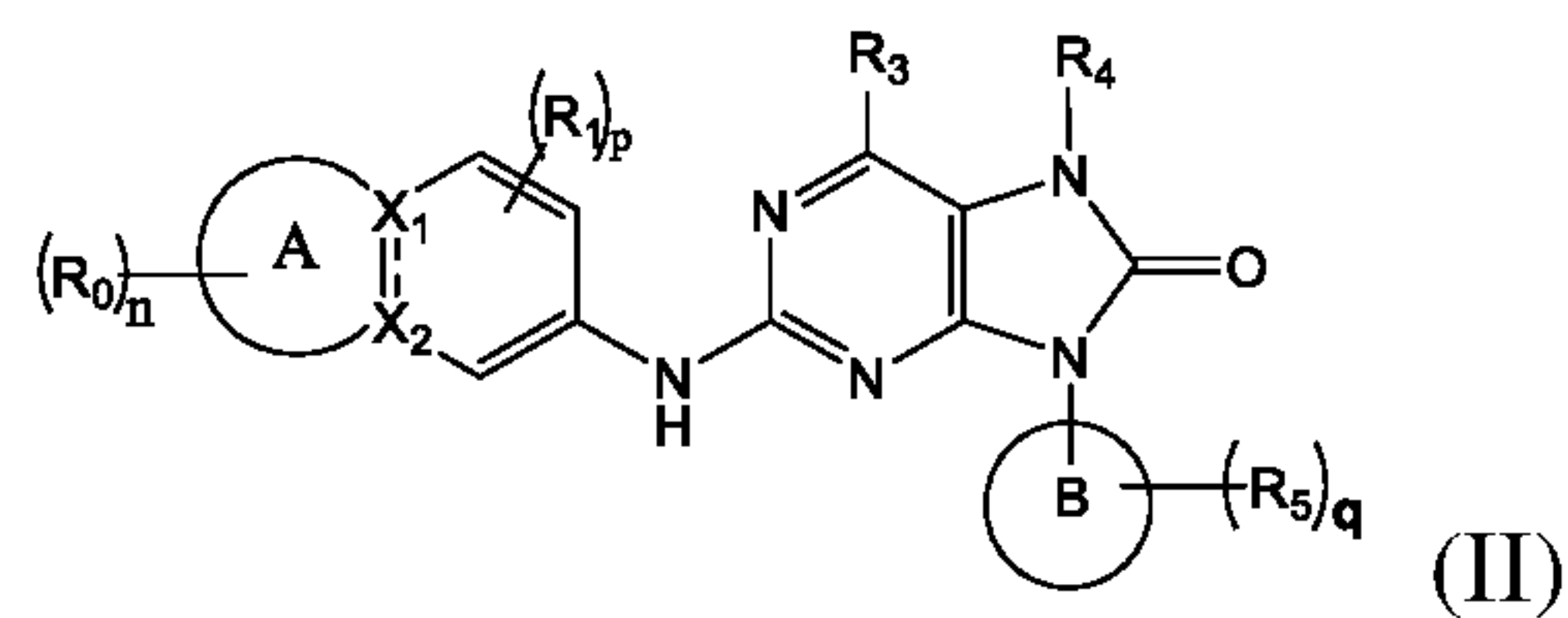
R^{a4} 、 R^{a5} 各自独立地选自 H 或者 C_{1-6} 烷基; 或者 R^{a4} 与 R^{a5} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环, 所述的 3 至 12 元杂环包含 1 个至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

W 选自 O 或者 S;

n、p、q 各自独立地为 0、1、2、3 或者 4;

===== 为单键或者双键。

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物为通式(II)所示的化合物:



其中:

A 不存在或者选自 4 至 12 元的杂环, 所述的杂环包含 1 至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

X_1 、 X_2 各自独立选自 C 或者 N, 且当 A 选自 4 至 12 元的杂环时, X_1 、 X_2 作为 A 环的一部分;

B 选自金刚烷基;

R_0 、 R_1 各自独立地选自 H、卤素、羧基、=O、-OH、氰基、- $NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-OH、- C_{1-6} 亚烷基- $NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、-C(=O)OC $_{1-6}$ 烷基、-C(=O)NR $^{a1}R^{a2}$ 、 C_{2-6} 烯基或者 C_{2-6} 炔基; 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亚烷基和 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

或者当 n 选自 2、3 或者 4 时, 两个 R_0 与其相连的原子可以形成 3 至 8 元环, 所述的 3 至 8 元环任选地包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 3 至 8 元环任选进一步被 1 个或者多个选自 -OH、羧基、卤素、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基或者氨基的取代基所取代;

R_3 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基, 所述的 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基包含 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基任选被 1 个或者多个选自 -OH、D、卤素、氰基、羧基、-NH $_2$ 、=O、-C(=O)NH $_2$ 、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基的取代基所取代;

R_5 选自 -OH、D、卤素、氰基、羧基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、- $NR^{a1}R^{a2}$ 、-C(=O)OC $_{1-6}$ 烷基、-OC(=O) C_{1-6} 烷基、-C(=O)NR $^{a1}R^{a2}$ 、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基或者 C_{5-12} 杂芳基, 且所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{4-12} 杂环烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、羧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、- $NR^{a1}R^{a2}$ 或者 =O 的取代基所取代;

R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、-C(=O) R^{a3} 或者 -C(=O)NR $^{a4}R^{a5}$, 其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基、 C_{5-12} 杂芳基、 C_{3-12} 环烷基、 C_3 杂环烷基或者 C_{4-12} 杂环烷基的取代基所取代; 或

者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环, 所述的 3 至 12 元杂环包含 1 个至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

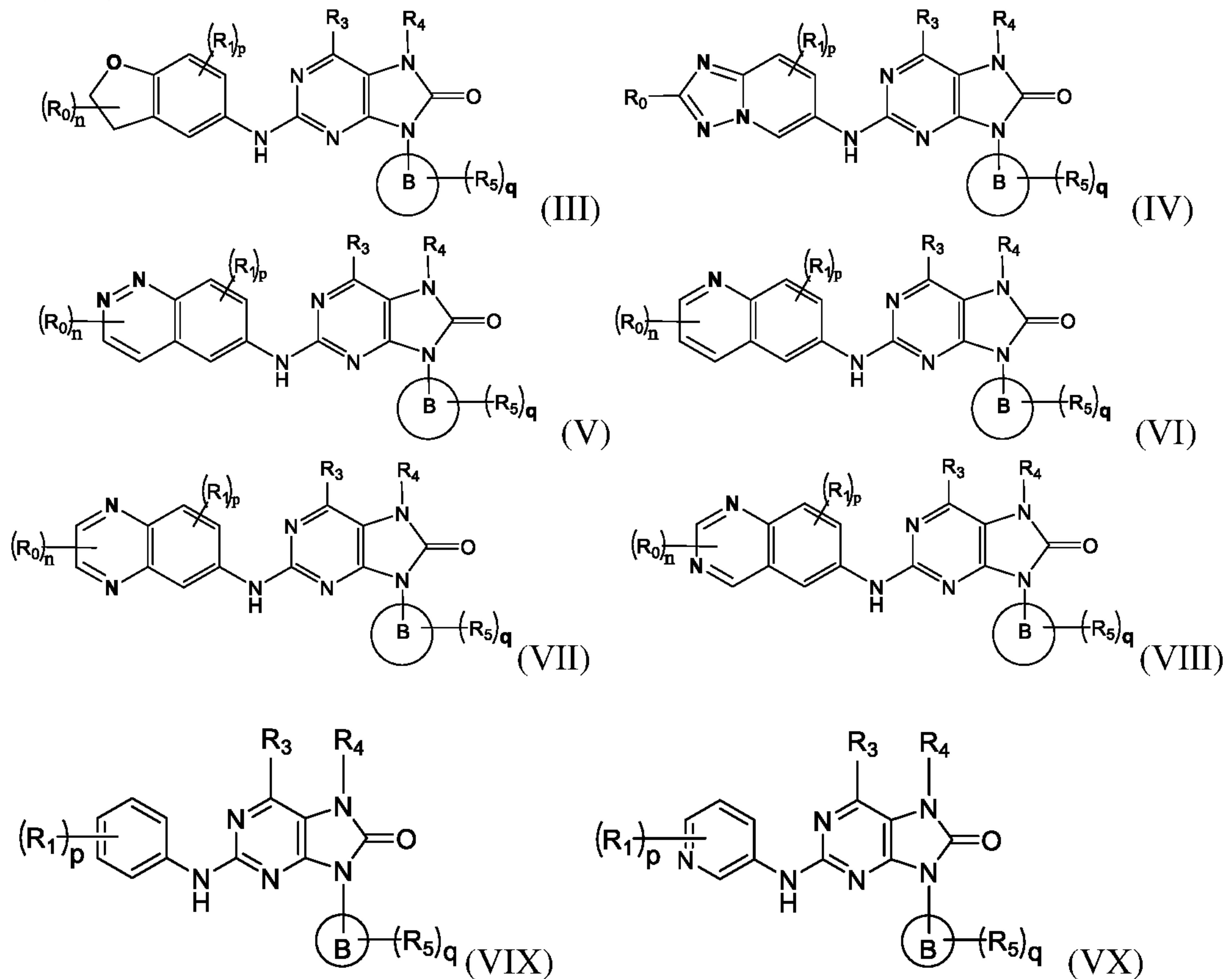
R^{a3} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-12} 芳基;

R^{a4} 、 R^{a5} 各自独立地选自 H 或者 C_{1-6} 烷基; 或者 R^{a4} 与 R^{a5} 及 N 原子形成 3 至 12 元杂环, 所述的 3 至 12 元杂环包含 1 个至 4 个选自 N、O 或者 S 的杂原子;

n、p、q 各自独立地为 0、1、2、3 或者 4;

===== 为单键或者双键。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物选自通式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或者(VIII)所示的化合物:



R_0 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、B、n、p、q 定义与通式(II)中所述定义相同。

4、根据权利要求 3 所述的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶, 其中:

A 不存在或者选自 5 元的杂环, 所述的 5 元的杂环包含 1 至 3 个选自 N 或者 O 的杂原子;

X_1 、 X_2 各自独立选自 C 或者 N, 且当 A 选自 5 元的杂环时, X_1 、 X_2 作为 A 环的一部分;

B 选自金刚烷基;

R_0 选自 H;

R_1 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、氰基或者 $-C(=O)NR^{a1}R^{a2}$; 所述的 C_{1-4} 烷基任选进一步被 1-3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

R_3 选自 H;

R_4 选自 H 或者 C_{1-4} 烷基;

R_5 选自 -OH、D、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、羧基、卤素、 $=O$ 或者 $-C(=O)NR^{a1}R^{a2}$ ，且所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH 或者卤素的取代基所取代；

R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自 H 或者 C_{1-4} 烷基；或者 R^{a1} 与 R^{a2} 及 N 原子形成 6 元杂环，所述的 6 元杂环包含 1 个至 2 个选自 N 或者 O 的杂原子；

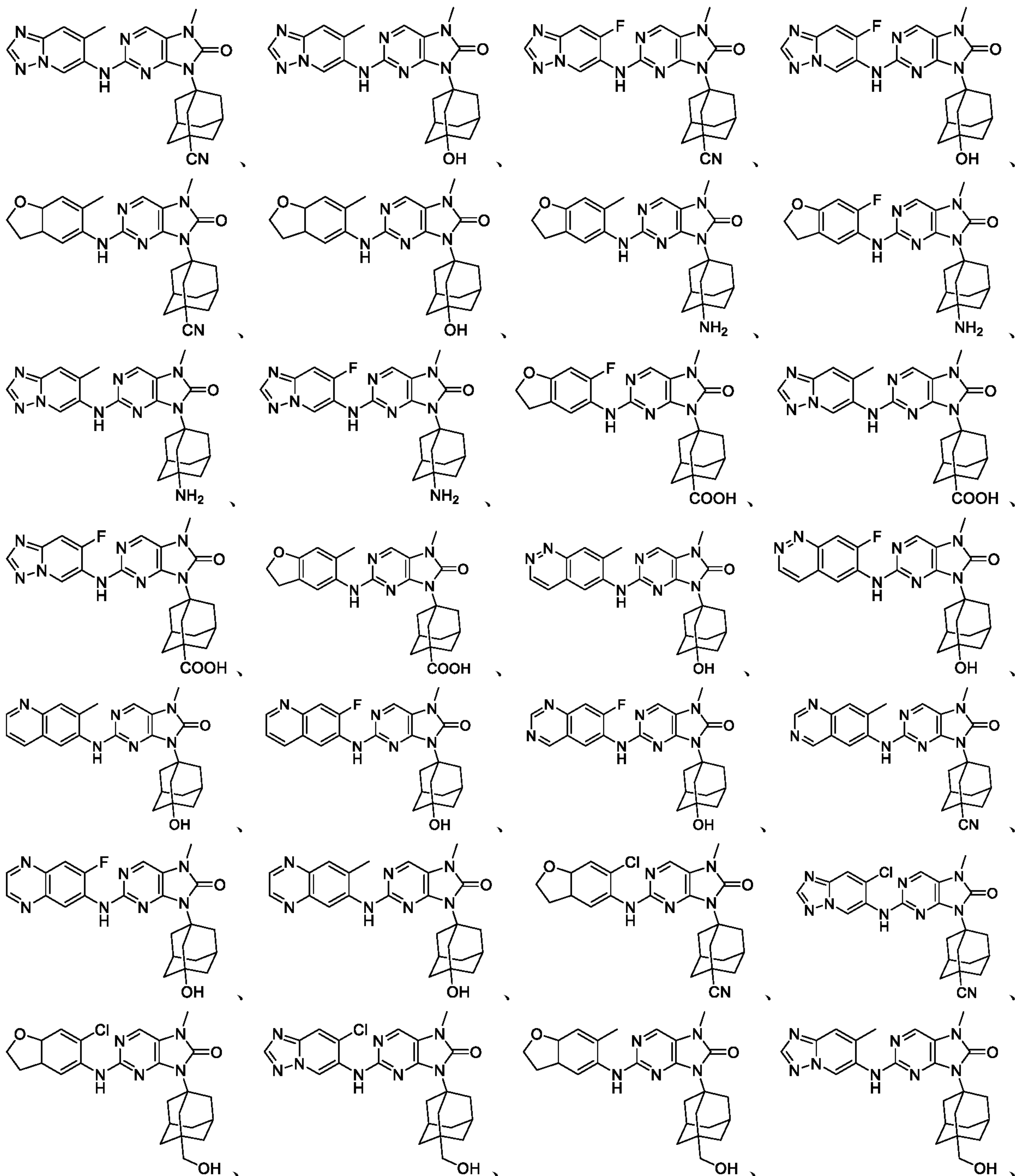
n 选自 0 或者 1；

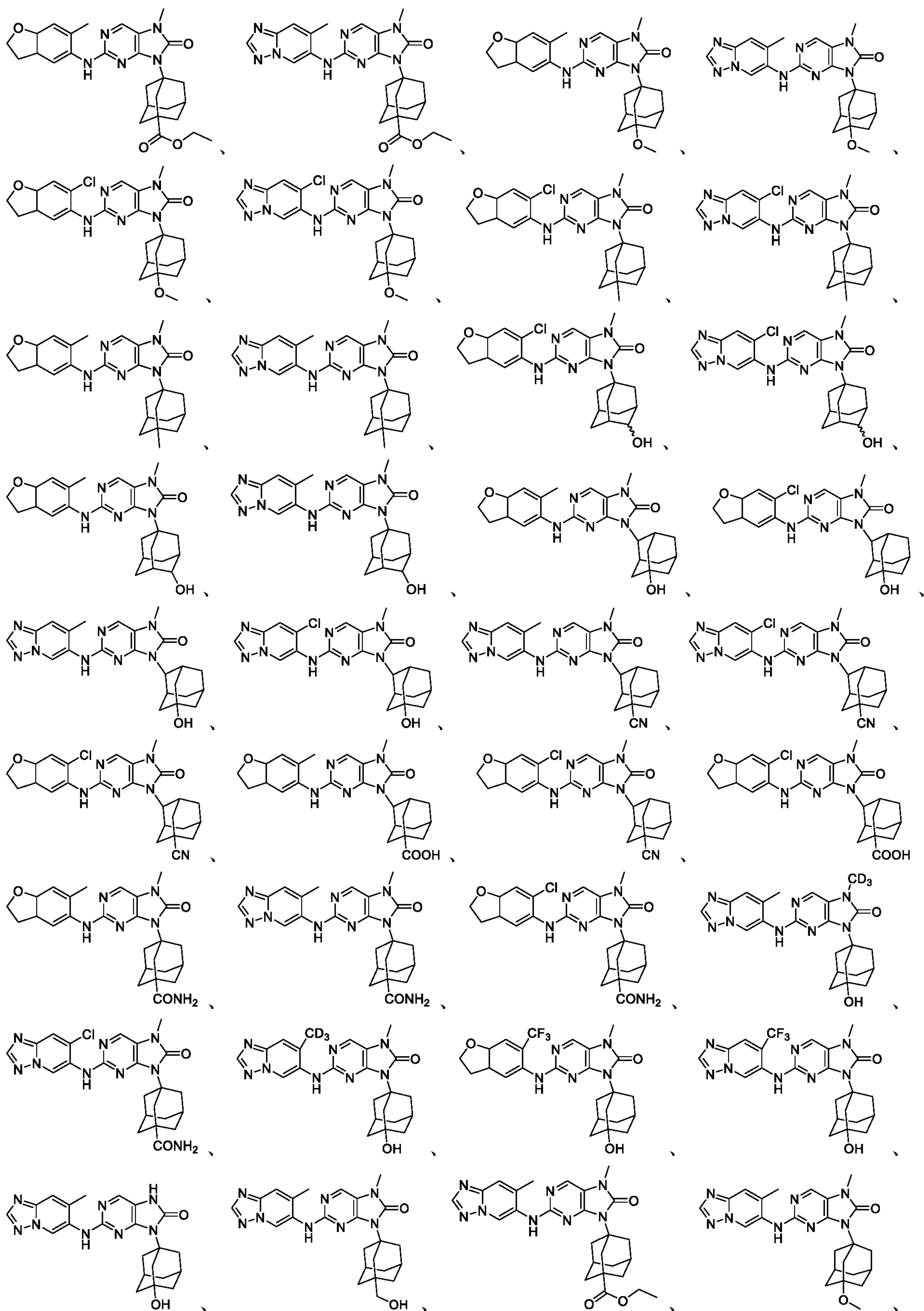
p 选自 1、2 或者 3；

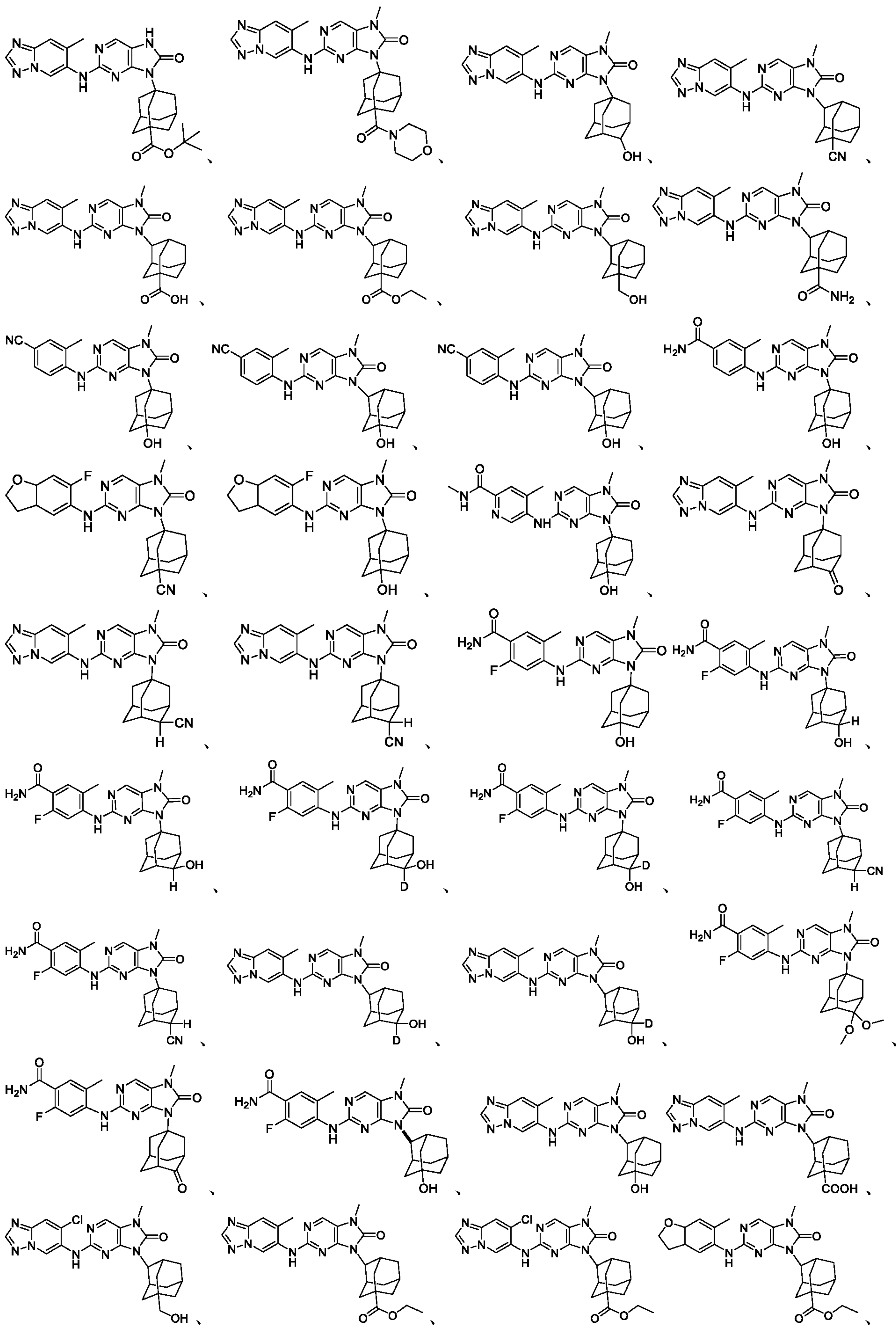
q 选自 1 或者 2；

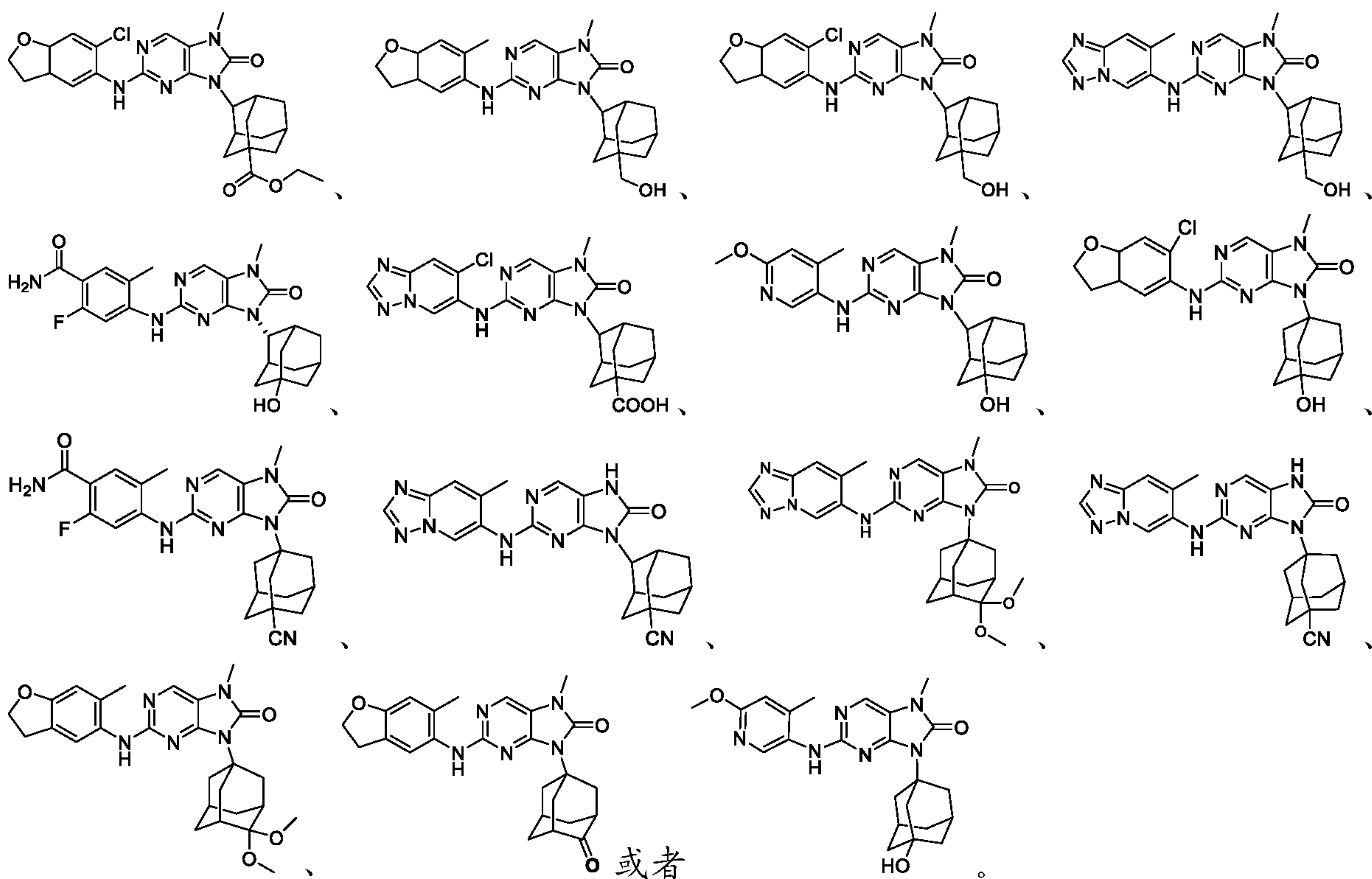
===== 为单键或者双键。

5、根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、前药、氘代物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自以下结构之一：

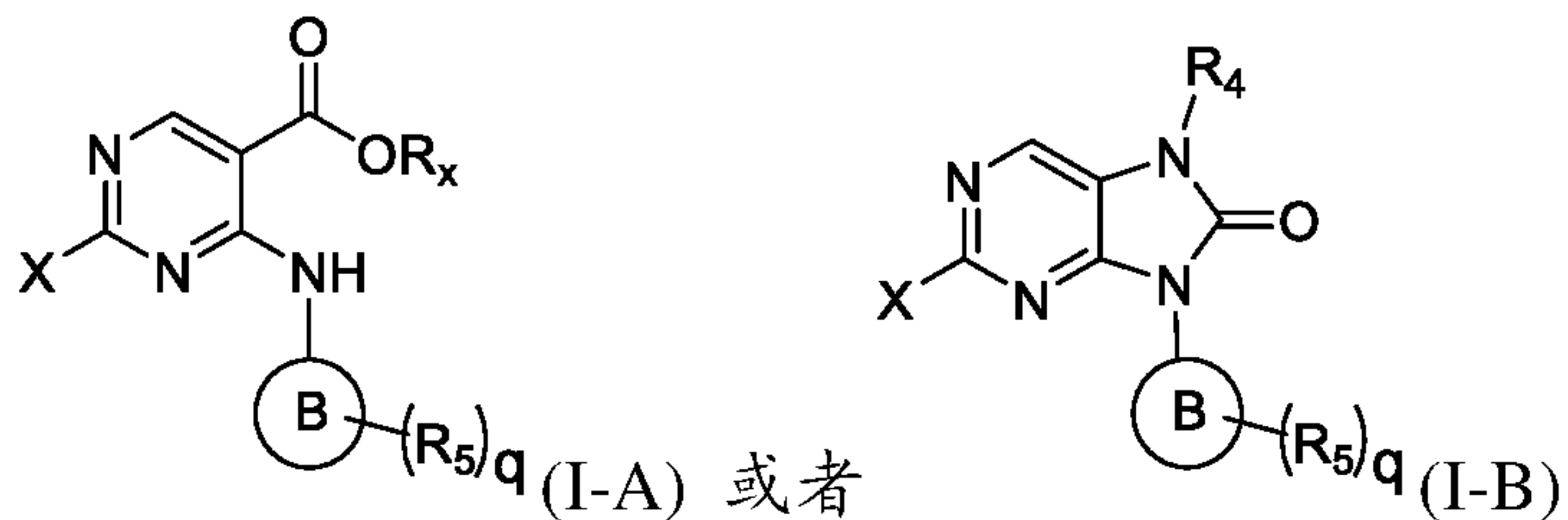








6、制备通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(VIX)或(VX)的化合物的中间体化合物，所述的中间体化合物选自通式(I-A)或者(I-B)所示的化合物：



其中：

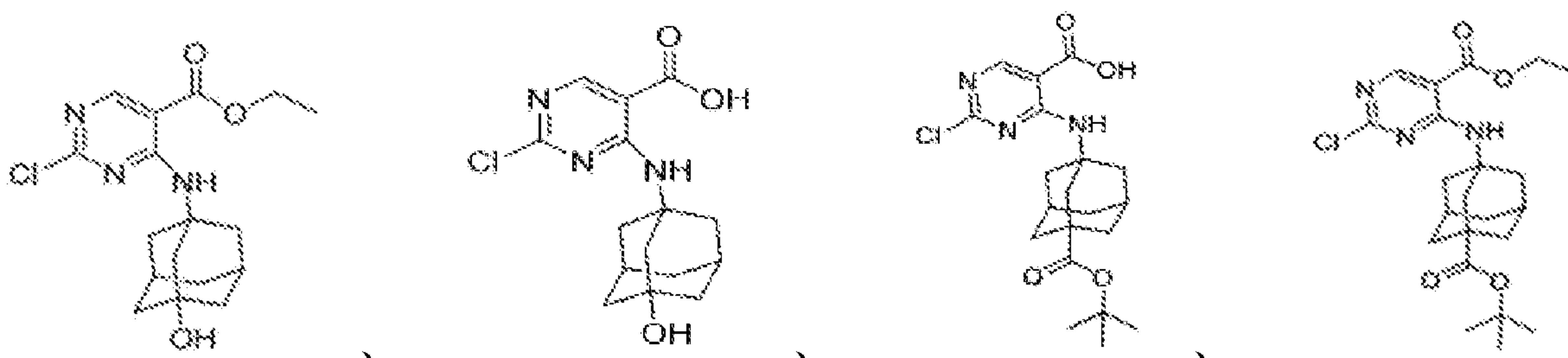
X 选自卤素；

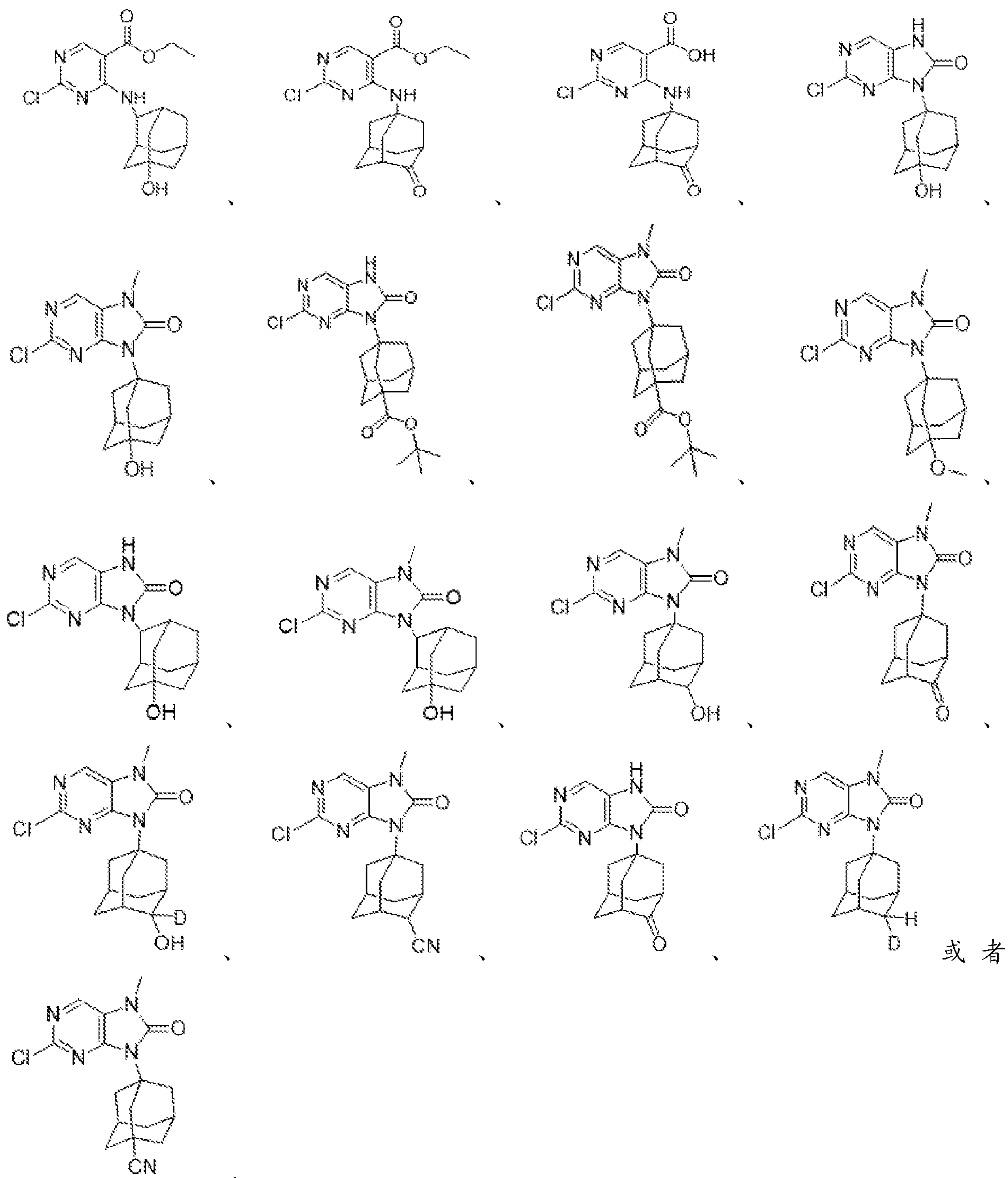
B 选自金刚烷基；

R_x 选自 H 或者 C₁₋₆ 烷基；

R₄、R₅、q 所述定义与权利要求 1 至 4 任一项所述的定义相同。

7、根据权利要求 6 所述的中间体化合物，其中所述中间体化合物选自以下结构之一：





8、药物组合物，所述药物组合物包括：

- (1) 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐、共晶或者前药；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

9、权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或者权利要求 8 所述的药物组合物在制备 DN A-PK 抑制剂中的用途。

10、权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、氘代物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或者权利要求 8 所述的药物组合物在制备用于治疗与预防癌症的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/141862

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 473/32(2006.01)i; A61K 31/522(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 473/-; A61K 31/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNPAT; STN (Registry, Caplus) : 嘌呤酮, 嘌呤-8-酮, 金刚烷, 苯, 吡啶, 喹啉, 喹喔啉, 喹唑啉, 噌啉, 唑, DNA-PK, DNA依赖性蛋白激酶, 抑制剂, 癌症, purinone, purin-8-one, adamantanyl, tricyclo[3.3.1.1.3, 7]dec-1-yl, phenyl, pyridinyl, quinolinyl, quinoxaliny, quinazoliny, cinnoliny, azolo, DNA-dependent protein kinase, inhibitor, cancer, AZD7648, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019238929 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 19 December 2019 (2019-12-19) description, page 1 line 1 - page 128 line 3	1-10
A	CN 110177791 A (ASTRAZENECA AB et al.) 27 August 2019 (2019-08-27) description paragraphs [0001]-[0540]	1-10
A	WO 2006091737 A1 (KEMIA, INC. et al.) 31 August 2006 (2006-08-31) description paragraphs [0001]-[00199]	1-10
A	GOLDBERG, Frederick W. et al. "Journal of Medicinal Chemistry" <i>The Discovery of 7-Methyl-2-[(7-methyl[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7, 9-dihydro-8H-purin-8-one(AZD7648), a Potent and Selective DNA-Dependent Protein Kinase(DNA-PK) Inhibitor,</i> Vol. 63, No. 7, 18 December 2019 (2019-12-18), pp. 3461-3471	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 10 March 2021	Date of mailing of the international search report 26 March 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/141862

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019238929	A1	19 December 2019	AR	114971	A1	11 November 2020
				UY	38263	A	31 December 2019
				CN	112236431	A	15 January 2021
CN	110177791	A	27 August 2019	CA	3046339	A1	28 June 2018
				TW	201837045	A	16 October 2018
				CR	01 March 2019	A	04 September 2019
				CL	2019001714	A1	06 September 2019
				AU	2017384388	B2	17 September 2020
				IL	267158	A	29 October 2020
				PE	20191474	A1	16 October 2019
				AR	110400	A1	27 March 2019
				PH	12019501350	A1	20 January 2020
				IL	267158	D0	29 August 2019
				AU	2017384388	A1	25 July 2019
				US	2018194782	A1	12 July 2018
				CO	2019007810	A2	09 October 2019
				DO	P2019000168	A	15 July 2019
				KR	20190092573	A	07 August 2019
				WO	2018114999	A1	28 June 2018
				EC	SP19044159	A	30 June 2019
				US	2020048281	A1	13 February 2020
				JP	2020504107	A	06 February 2020
				US	10407446	B2	10 September 2019
				MX	2019007189	A	09 October 2019
				EP	3558997	A1	30 October 2019
				NI	201900062	A	22 July 2020
				BR	112019012217	A2	12 November 2019
				EA	201991399	A1	22 January 2020
WO	2006091737	A1	31 August 2006	None			

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/141862
A. 主题的分类 C07D 473/32(2006.01)i; A61K 31/522(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 473/-; A61K 31/-; A61P 35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI; EPDOC; CNPAT; STN (Registry, Caplus): 嘌呤酮, 嘌呤-8-酮, 金刚烷, 苯, 吡啶, 喹啉, 喹喔啉, 喹唑啉, 噌啉, 唑, DNA-PK, DNA依赖性蛋白激酶, 抑制剂, 癌症, purinone, purin-8-one, adamantanyl, tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl, phenyl, pyridinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, azolo, DNA-dependent protein kinase, inhibitor, cancer, AZD7648, 结构检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2019238929 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2019年 12月 19日 (2019 - 12 - 19) 说明书第1页第1行-第128页第3行	1-10
A	CN 110177791 A (阿斯利康瑞典有限公司等) 2019年 8月 27日 (2019 - 08 - 27) 说明书第[0001]-[0540]段	1-10
A	WO 2006091737 A1 (KEMIA, INC. 等) 2006年 8月 31日 (2006 - 08 - 31) 说明书第[0001]-[00199]段	1-10
A	GOLDBERG, Frederick W. 等. "Journal of Medicinal Chemistry" The Discovery of 7-Methyl-2-[(7-methyl[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridin-6-yl)amino]-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7, 9-dihydro-8H-purin-8-one(AZD7648), a Potent and Selective DNA-Dependent Protein Kinase(DNA-PK) Inhibitor, 第63卷, 第7期, 2019年 12月 18日 (2019 - 12 - 18), 第3461-3471页	1-10
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2021年 3月 10日		国际检索报告邮寄日期 2021年 3月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 吴燕 电话号码 (86-10)-53962139

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2020/141862			
检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
W0	2019238929	A1	2019年 12月 19日	AR	114971	A1	2020年 11月 11日
				UY	38263	A	2019年 12月 31日
				CN	112236431	A	2021年 1月 15日
CN	110177791	A	2019年 8月 27日	CA	3046339	A1	2018年 6月 28日
				TW	201837045	A	2018年 10月 16日
				CR	20190301	A	2019年 9月 4日
				CL	2019001714	A1	2019年 9月 6日
				AU	2017384388	B2	2020年 9月 17日
				IL	267158	A	2020年 10月 29日
				PE	20191474	A1	2019年 10月 16日
				AR	110400	A1	2019年 3月 27日
				PH	12019501350	A1	2020年 1月 20日
				IL	267158	D0	2019年 8月 29日
				AU	2017384388	A1	2019年 7月 25日
				US	2018194782	A1	2018年 7月 12日
				CO	2019007810	A2	2019年 10月 9日
				DO	P2019000168	A	2019年 7月 15日
				KR	20190092573	A	2019年 8月 7日
				W0	2018114999	A1	2018年 6月 28日
				EC	SP19044159	A	2019年 6月 30日
				US	2020048281	A1	2020年 2月 13日
				JP	2020504107	A	2020年 2月 6日
				US	10407446	B2	2019年 9月 10日
				MX	2019007189	A	2019年 10月 9日
				EP	3558997	A1	2019年 10月 30日
				NI	201900062	A	2020年 7月 22日
				BR	112019012217	A2	2019年 11月 12日
				EA	201991399	A1	2020年 1月 22日
W0	2006091737	A1	2006年 8月 31日	无			