

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780015777.3

[51] Int. Cl.

C07D 473/32 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 10 日

[11] 公开号 CN 101454325A

[22] 申请日 2007.3.9

[21] 申请号 200780015777.3

[30] 优先权

[32] 2006.3.9 [33] US [31] 60/780,800

[86] 国际申请 PCT/US2007/063699 2007.3.9

[87] 国际公布 WO2007/104053 英 2007.9.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.31

[71] 申请人 法马科皮亚公司

地址 美国新泽西

[72] 发明人 A·G·科尔 M·布雷西亚

J·J·张 Z·侯赛因

D·J·迪勒 A·梅茨格

G·艾哈迈德 I·汉德森

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

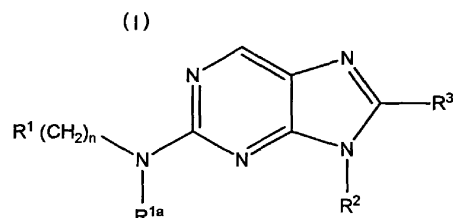
权利要求书 12 页 说明书 110 页

[54] 发明名称

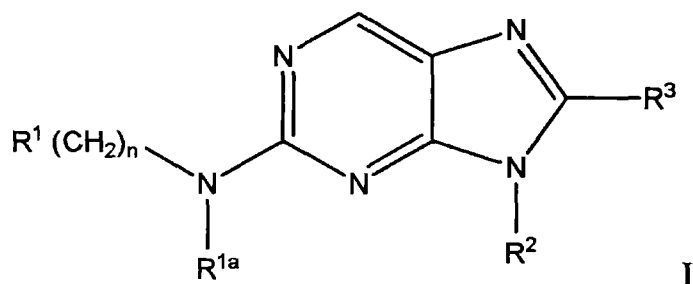
用于治疗代谢性疾病的 8-杂芳基嘌呤 MNK2 抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及 8-杂芳基嘌呤 Mnk2 抑制剂，其用于治疗 and 预防例如肥胖症和糖尿病的代谢性疾病。



1、式 I 的化合物：



其中

R^1 选自芳基、杂芳基、 C_1 - C_{10} 烷基、取代的芳基、取代的杂芳基和取代的 C_1 - C_{10} 烷基；

n 选自 0、1 和 2；

R^{1a} 为氢或甲基；

R^2 选自：

氢；

C_1 - C_6 烷基；和

被 CN、低级烷氧基或氟取代的 C_1 - C_6 烷基；且

R^3 选自被一个或两个烷氧基取代的芳基和任选地被一至三个选自低级烷基、羟基、羟基低级烷基、低级烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和酰氨基、烷氧基羰基以及卤素的取代基取代的杂芳基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物：

其中

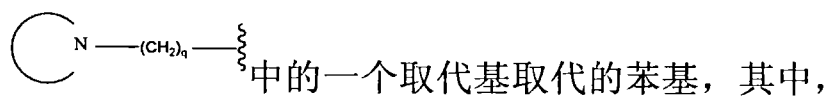
R^3 选自任选地被一至三个选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和酰氨基的取代基取代的杂芳基。

3、根据权利要求 2 所述的化合物，其中：

R^1 选自芳基、杂芳基和 C_1 - C_{10} 烷基，它们各自任选地被一至三个选自下述的取代基取代：

烷基、卤素、低级烷氧基、卤代烷基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氨基和酰氨基烷基、氧杂烷基、杂环基烷基、二烷基氨基烷氧基、(烷基)(酰基)氨基烷基、三氟甲氧基、酰氨基烷氧基、杂环基烷氧基。

4、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^1 为被选自亚甲二氧基、卤素、烷基、氨基甲基、烷基氨基甲基、二烷基氨基甲基、氧杂烷基、二烷基氨基烷氧基、(烷基)(酰基)氨基烷基、三氟甲氧基、酰氨基烷氧基、杂环基烷氧基和



q 为 1-3。

5、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^1 为苯基或被亚甲二氧基、低级烷基、卤素、烷基、氨基甲基、烷基氨基甲基、二烷基氨基甲基、酰氨基和酰氨基烷基取代的苯基。

6、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^1 为噻吩基且 n 为 2。

7、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^1 为低级烷基且 n 为 0。

8、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^{1a} 为 H。

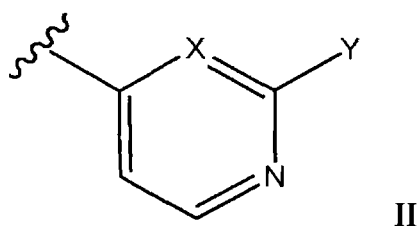
9、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 n 为 0。

10、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^2 选自 C_1 - C_3 烷基、氟化的 C_1 - C_3 烷基和氰基 C_1 - C_3 烷基。

11、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^2 选自环丙基、异丙基、2-氰基乙基、乙基、三氟乙基、氢和甲基。

12、根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R^3 选自氮杂芳基和取代的氮杂芳基。

13、根据权利要求 12 所述的化合物，其中 R^3 为式 II



其中

X 选自 CH、C-卤素和氮；

Y 选自 H、卤素、 NH_2 、NHMe、NHEt、 NMe_2 、NHAc、OH、OMe、OEt、Me 和 Et。

14、根据权利要求 13 所述的化合物，其中 Y 选自 H、 NH_2 和 NHMe。

15、根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 为取代的苯基。

16、根据权利要求 13 所述的化合物，其中 R^3 选自 4-吡啶基、2-氨基嘧啶-4-基和 2-(甲基氨基)嘧啶-4-基。

17、根据权利要求 13 所述的化合物，其中 R^3 选自 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-(2-氨基嘧啶基)和 4-(2-氨基吡啶基)。

18、根据权利要求 2 所述的化合物，其中：

R^1 选自苯基以及被烷氧基、卤素、氨基烷基或酰氨基烷基取代的苯基；

n 选自 0、1 和 2；

R^{1a} 为氢；

R^2 选自环丙基、异丙基、乙基、2-氰基乙基、氢和甲基；

且

R^3 选自 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-(2-氨基嘧啶基)和 4-(2-氨基吡啶基)。

19、药物制剂，其包含根据权利要求 1-18 中任一项的化合物和药学可接受的载体。

20、预防或治疗 2 型糖尿病的方法，所述方法包括向需要这样的预防或治疗的患者给药根据权利要求 19 的药物制剂。

21、预防或治疗代谢性疾病的方法，所述方法包括向需要这样的预防或治疗的患者给药根据权利要求 19 的药物制剂。

22、根据权利要求 21 所述的方法，其中所述疾病为肥胖症。

23、预防或治疗进食障碍、恶病质、糖尿病、骨关节炎、胆结石、睡眠呼吸暂停、神经退行性疾病和癌症的方法，所述方法包括向需要这样的预防或治疗的患者给药根据权利要求 1-18 中任一项的药物制剂。

24、抑制 Mnk2 活性的方法，所述方法包括将 Mnk2-活性细胞暴露于根据权利要求 1-18 中任一项的任意化合物。

25、根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物，其用于治疗。

26、根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物，其用于预防或治疗代谢性疾病、糖尿病、肥胖症和白血病。

27、权利要求 1-18 中任一项的化合物在制备用于预防或治疗代谢性疾病、糖尿病、肥胖症和白血病的药物中的应用。

28、抑制 Mnk1 活性的方法，所述方法包括将 Mnk1-活性细胞暴露于权利要求 1-18 中任一项的任意化合物。

29、抑制 Flt-3 活性的方法，所述方法包括将 Flt-3 活性细胞暴露于权利要求 1-18 中任一项的任意化合物。

30、根据权利要求 1 所述的化合物，其选自：

9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-N-间甲苯基-9H-嘌呤-2-胺；
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苄基)-N-甲基乙酰胺；
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-环丙基-N-(3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苄基氨基甲酸叔丁酯；
9-乙基-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-N-(3-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苄基)-N-甲基乙酰胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(4-乙基苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-甲基-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-乙基-N-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-甲基-N-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
N-(3-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-异丙基-N-(3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9H-嘌呤-2-基)喹啉-6-胺；
N-(3-氯苯基)-9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-N-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-N-苄基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(3-氟苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-异丙基-N-(3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-N-(3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺；

9-乙基-*N*-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,4-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-邻甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)喹啉-8-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)异喹啉-5-胺;
N-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-对甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

N-(4-甲基苄基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(3-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺;
4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基氨基甲酸叔丁酯;
9-环丙基-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)乙酰胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,4-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
(4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-基)甲醇;
N-(4-((环戊基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-5-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-9-甲基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
*N*¹-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-*N*⁴,*N*⁴-二甲基苯-1,4-二胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
3-(2-(3-甲氧基苯基氨基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-9-基)丙腈;
9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-氟-4-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,5-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)-*N*-甲基乙酰胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(2-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-苯基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-((环戊基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
3-乙基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-5-胺;
N-(4-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2-氟苯乙基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
*N*¹-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-*N*³,*N*³-二甲基苯-1,3-二胺;
N-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺;
9-环丙基-8-(吡啶-3-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-
嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)-*N*-甲基乙酰胺;
9-环丙基-8-(噻唑-2-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,6-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(2-氟-4-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)喹啉-5-胺;
N-(2-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯氧基)乙基)乙酰胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(2-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(嘧啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-
2-胺;
N-(苯并[*d*][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-
胺;
N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(苯并[*d*]噻唑-6-基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;

N-(3-(2-(环丙基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
3-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(3-甲氧基苯基氨基)-9*H*-嘌呤-9-基)丙腈;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氯苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(5-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(5-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(2-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2-甲氧基苯乙基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶甲酸乙酯;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-环戊基-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-2,2,2-三氟乙酰胺;
9-乙基-*N*-(3-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-异丁基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1*H*-吡咯-2-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(5,6,7,8-四氢化萘-1-基)-9*H*-嘌呤-2-胺。

用于治疗代谢性疾病的 8-杂芳基嘌呤 MNK2 抑制剂

技术领域

本发明涉及 Mnk2 的 8-杂芳基嘌呤抑制剂，其用于治疗 and 预防代谢性疾病。

背景技术

影响新陈代谢的主要激素之一是胰岛素，胰岛素在胰的胰岛 β 细胞中合成。胰岛素主要调节代谢的方向，使许多过程从底物降解转向底物储存（参见综述，例如 Shepherd, P.R 等人 (1998) *Biochem. J.* 333: 471-490; Alessi, D. R & Downes, C. P. (1998) *Biochim. Biophys. Acta* 1436: 151-164)。人们认为胰岛素参与将葡萄糖和氨基酸以及其他关键矿物质（如钾、镁和磷酸盐）从血液转运到细胞中。人们还认为胰岛素调节细胞内的许多涉及由较小的结构单元(building block unit)合成大分子的酶促反应。缺乏胰岛素作用(糖尿病)会在以下方面引起严重病损：（i）葡萄糖以糖原形式储存以及为了生成能量而氧化葡萄糖；（ii）由脂肪酸和它们的前体合成并储存脂肪、完成脂肪酸氧化；以及（iii）由氨基酸合成蛋白质。

有两类不同的糖尿病。I 型为胰岛素依赖型糖尿病(IDDM; 以前也称为青少年型糖尿病)，对该类糖尿病需要给予胰岛素。在这种类型中，胰腺不分泌胰岛素，因此必须给予胰岛素。II 型糖尿病即非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的临床特征在于高血糖和胰岛素抵抗，并且通常与肥胖症有关。II 型糖尿病为不同类的失调，其中高血糖一般由对葡萄糖响应的胰岛素分泌受损和在胰岛素的刺激骨骼肌的葡萄糖摄取和抑制肝葡萄糖生成的效力减弱（胰岛素抵抗）引起。在形成糖尿病前，患者通常失去早期的胰岛素分泌对葡萄糖的响应，并可能分泌较大量的胰岛素原。在已形成的糖尿病中，虽然 II 型糖尿病患者的空腹血浆胰岛素水平可能是正常的或者甚至是增加的，但是葡萄糖刺激的胰岛素分泌明显降低。胰岛素水平下降通常使胰岛素介导的葡萄糖摄取降低且不能抑制肝葡萄糖生成。

葡萄糖体内平衡取决于肝的葡萄糖生成与胰岛素依赖性组织（如脂肪和肌肉）以及胰岛素不依赖性组织（如脑和肾）对葡萄糖的利用之间的平衡。在 II 型糖尿病中，由于组织中的胰岛素抵抗，脂肪和肌肉中进入的葡萄糖降低而肝中生成的葡萄糖增加。

受体酪氨酸激酶(RTKs)为一类细胞表面受体。RTKs 的配体包括肽/蛋白质激素，其包括神经生长因子(NGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)和胰岛素。人们认为配体与 RTK 的结合刺激受体固有的蛋白质-酪氨酸激酶活性，该活性随后可以刺激信号传导级联，导致细胞生理和基因表达模式的改变。RTK 信号途径具有广泛的功能，包括调节细胞增殖和分化、促进细胞存活，以及调整细胞代谢。

血小板源性生长因子受体(PDGFR)和 Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT-3)已经牵涉到多种病理特别是多种癌症中，因此被认为是药物靶。它们都是 III 类受体酪氨酸激酶家族的成员，所述 III 类受体酪氨酸激酶家族还包括干细胞因子(c-KIT)的受体和集落刺激因子 1 (CSF1R)的受体。PDGF 受体参与伤口愈合和参与对结缔组织隔室的内环境稳定的调节。它在早期干细胞、肥大细胞、骨髓细胞、间充质细胞和平滑肌细胞上表达。PDGFR 过于活性/过度表达已经牵涉到恶性肿瘤以及包括细胞过度生长的不同疾病中（如动脉粥样硬化和纤维化）。FLT-3 受体对血细胞生成的维护、增殖和分化过程是至关重要的。FLT-3 由正常的骨髓和淋巴早期前体以及白血细胞表达。在抗白血病药研究中，对受体的酪氨酸激酶活性的抑制是目前关注的治疗理念。这种治疗急性髓样白血病(AML)的新方法已经显示出以下证据证实 FLT-3 受体的组成激活在这种攻击性的血液恶性肿瘤的形成中起重要作用，目前对其不存在有效的治疗(参见例如 Markovic, A.等人 (2005) *Int. J. Biochem Cell Biol.* 37(6): 1168-1172)。

Ras 为 GTP 结合开关蛋白，其作用方式类似于由 RTKs 激活触发的途径中的关键信号分子。一般地，哺乳动物细胞中的 Ras 连接的 RTKs 似乎利用高度保守的信号转导途径，其中被激活的 Ras 诱导激酶级联，其使 MAP 激酶(分裂原激活的蛋白激酶)的激活达到顶点。这种能够转移到细胞核中的丝氨酸/苏氨酸激酶使许多不同的蛋白质磷酸化，所述蛋白质包括调节被认为是重要的细胞循环和分化特异性蛋白的表达的转录因子。

鼠科 MNK1 和 MNK2 基因产物(“MAP 激酶相互作用的激酶”或“MAP 激酶信号整合的激酶” 1 和 2)为享有 72%序列同源性的单域丝氨酸/苏氨酸激酶(Waskiewicz AJ.等人 (1997) EMBO J. 16: 1909-1920; GenBank Accession Nos. Y11091 和 Y11092)。还描述了人类 MNK1 (Fukunaga, R 等人 (1999) EMBO J. 16: 1921-1933; GenBank Accession No. AB000409)。这三种蛋白质都通过它们与 MAP 激酶牢固结合的能力得到部分鉴定。MNK1 和 2 结合细胞外信号调节的激酶 ERK1 和 ERK2, 且 MNK1 还结合压力激活的激酶 p38。真核起始因子 4E (eIF4E)被鉴定为 MNK1 和 MNK2 的生理学底物之一(Scheper, G.C.等人 (2001) Mol. Cell. Biol. 21 : 743-754)。

根据 Harris 等人的发现(*Blood* (2004), vol. 104:5, pp 1314-1323), 一些 eIF 如 eIF4E 选择性地提高促进生长的 mRNA (例如细胞周期蛋白 D)和转移相关的 mRNA (例如血管内皮生长因子)的表达, 从而表明通过调节 eiFs 的翻译控制可以在肿瘤生长控制中起作用。

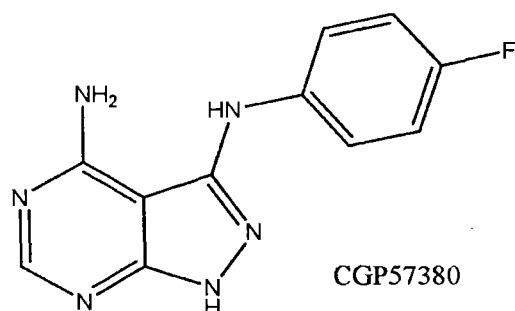
已经通过酵母二杂交筛选鉴定并表征了人类 mnk2 基因, 其中 MNK2 蛋白与雌激素受体(ER β)的配体结合域(Slantz-Kesler, K.等人 (2000) Genomics 69: 63-71)相互作用。表明人类 mnk2 基因具有两种 C-末端剪接变体, 命名为 mnk2a (GenBank Accession No. AF237775)和 mnk2b (GenBank Accession No. AF237776)。已经表明两种亚型在编码序列的前 385 个氨基酸上是相同的, 只是最终的外显子不同, 所述外显子编码 mnk2a 的额外的 80 个残基, 而编码 mnk2b 的额外的 29 个残基。还表明, 与 ERI 相反, MNK2 相互作用对雌激素受体(ER)是选择性的, 与 MNK2a 或 MNK1 相反, 该相互作用对 MNK2b 是特异性的。

WO 02/103361 公开了 MNK2 参与胰岛素信号途径并描述了用于鉴定葡萄糖摄取调节剂的方法。WO 03/037362 表明, MNK 激酶特别是 MNK2 (MNK2a 和 MNK2b)参与调节体重和产热, 并因此可能与代谢性疾病(比如肥胖症)以及相关的失调和与 ROS 防御相关的失调有关, 所述相关的失调包括进食障碍、恶病质、糖尿病、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、骨关节炎、胆石和睡眠呼吸暂停, 所述与 ROS 防御相关的失调包括糖尿病、神经退行性疾病和癌症(如生殖器官的癌症)。根据 WO 2005/003785, MNK 激酶被认为是用于抗炎治疗的有希望的靶。

肥胖症是世界上最普遍的体重失调之一。肥胖症被定义为体重比理想体重高 20%。肥胖症与心血管疾病、高血压、糖尿病、高脂血症和死亡率升高的风险提高有关。肥胖被认为是具有潜在的多种原因的病症并以空腹血浆胰岛素升高和对口服摄取葡萄糖的胰岛素响应过大为特征。

Worch 等人已证明(*Oncogene* (2004); 23:9162-9172), 通过稳定 MNK1 蛋白, 急性髓性白血病(AML)易位产物 PML-RAR α 、PLZF-RAR α 和 AML1-ETO 在细胞系中诱导 MNK1 蛋白。MNK1 的抑制增强了造血细胞分化。在 AML 患者中, 99 份骨髓样本中的 25 份显示具有胞质定位的 MNK1 表达, 且在患者中, MNK1 表达与癌基因, c-Myc, 蛋白表达有关。

抑制 Mnk2 的化合物对预防和治疗与体重调节和产热相关的疾病和失调是重要的。PCT 申请 WO 03/037362 及其中引用的参考文献公开了据说对预防和治疗代谢性疾病(如肥胖症和糖尿病)有用的 Mnk2 的小分子抑制剂如 CGP57380。



肥胖症和 2 型糖尿病之间存在明显的关联。2 型糖尿病(也称为糖尿病)大部分经常形成于肥胖的个体中。其特征是胰岛素敏感性降低机体加上不能补偿胰岛素生成增多而引起高血糖, 而不是像 1 型糖尿病那样实际缺乏胰岛素分泌。2 型糖尿病和肥胖症的特征在于 Mnk2 的过度表达。因此, 抑制 Mnk2 有助于治疗和预防这两种常见病。

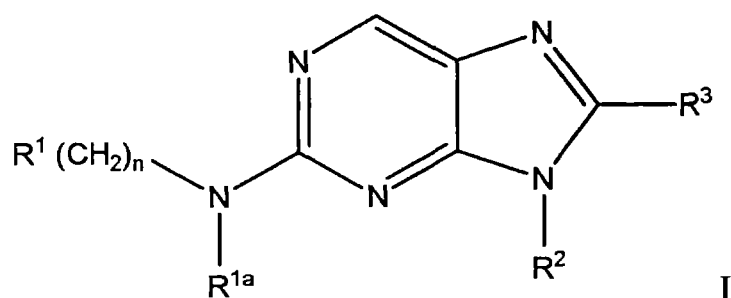
一些发现表明 Mnk2 调控 RAS/MAP 激酶途径并因此调控对胰岛素和葡萄糖体内平衡的响应。在哺乳动物系统中, Mnk2b 的过表达导致 MAP 激酶信号发送和葡萄糖摄取的缺陷(WO 02/103361)。Mnk2b 过度表达在体外降低了小鼠脂细胞和人类神经元细胞中的葡萄糖摄取。可以通过使用 RNAi (RNA 干扰)降低(knockdown)内源性 Mnk2 来增加神经元细胞系中的葡萄糖摄取。由于这些发现, 本领域技术人员预期 Mnk2 抑制剂会有益于限制血糖

水平。

发明概述

本发明涉及用于抑制 Mnk2 的 8-杂芳基嘌呤化合物，其用于治疗 and 预防代谢性疾病。

一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其抑制 Mnk2。



在这些化合物中， R^1 选自芳基、杂芳基和 C_1 - C_{10} 烷基、取代的芳基、取代的杂芳基和取代的 C_1 - C_{10} 烷基。 R^{1a} 为氢或甲基且 R^2 选自氢、 C_1 - C_6 烷基以及被 CN、低级烷氧基和氟取代的 C_1 - C_{10} 烷基。 R^3 选自被一个或两个烷氧基取代的芳基和任选地被一至三个选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和酰氨基、烷氧基羰基以及卤素的取代基取代的杂芳基。

另一方面，本发明涉及药物制剂，所述药物制剂包含药学可接受的载体和式 I 的化合物。本发明的另一方面涉及用于治疗和预防代谢性疾病（例如肥胖症）、2 型糖尿病的方法，所述方法包括向需要这样的预防或治疗的患者给药本发明的化合物。本发明的再一方面涉及预防或治疗进食障碍、恶病质、糖尿病、骨关节炎、胆结石、睡眠呼吸暂停、神经退行性疾病和癌症的方法，所述方法包括向需要这样的预防或治疗的患者给药权利要求 1-18 中任一项的药物制剂。本发明还涉及抑制 Mnk2 活性的方法，所述方法包括将 Mnk2-活性细胞暴露于本文公开的化合物中的任一种，还涉及抑制 Mnk1 活性的方法，所述方法包括将 Mnk1-活性细胞暴露于本文公开的化合物中的任一种。此外，本发明涉及抑制 Flt-3 活性的方法，所述方法包括将 Flt-3 活性细胞暴露于本文公开的化合物中的任一种。

发明详述

贯穿本申请，引用了参考文献。这些出版物公开的内容全部在此引入作为参考，如同记载在本文中。

定义

在本说明书中定义了引入的术语和取代基，并且在整篇说明书中保持它们的定义。

烷基意指包括直链、支链或环状的烃结构以及它们的组合。除非另外限定，该术语是指 10 个或更少碳的烷基。低级烷基是指 1、2、3、4、5 和 6 个碳原子的烷基。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基等。优选的烷基和亚烷基为 C_{10} 或以下(例如 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10})的那些；最优选的是低级烷基。环烷基为烷基的子集，包括 3、4、5、6、7 和 8 个碳原子的环状烃。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、降冰片基(norbornyl)、金刚烷基等。

C_1 至 C_{20} 烃(例如 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10})包括烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基以及它们的组合。实例包括苄基、苯乙基、环己基甲基、樟脑基和萘基乙基。

烷氧基是指通过氧连接至母体结构的直链结构、支链结构、环状结构以及它们的组合的 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的基团。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。低级烷氧基是指含有 1-4 个碳原子的基团。甲氧基是优选的。为了本申请的目的，烷氧基和低级烷氧基包括亚甲二氧基和亚乙二氧基。

酰基是指通过羰基官能团连接至母体结构的直链结构、支链结构、环状结构、饱和的、不饱和的和芳族的以及它们的组合的 1、2、3、4、5、6、7 和 8 个碳原子的基团。酰基残基中的一个或多个碳可以被氮、氧或硫替代，只要与母体的连接点保留在羰基上。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧羰基、苯甲酰基、苄氧羰基等。低级酰基是指含有 1-4 个碳原子的基团。

芳基和杂芳基是指分别作为取代基的芳环或杂芳环。杂芳基含有选自 O、N 或 S 的一个、两个或三个杂原子。都指的是单环的 5 元或 6 元芳环或杂芳环、双环的 9 元或 10 元芳环或杂芳环和三环的 13 元或 14 元芳环或杂

芳环。双环和三环芳基残基至少部分为芳族的，但是不需要所有的环都是芳族的。芳族的 6、7、8、9、10、11、12、13 和 14 元碳环包括例如苯、萘、茚满、四氢化萘和茚；5、6、7、8、9 和 10 元芳族杂环包括例如咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。芳烷基是指连接至芳环的烷基残基。实例为苄基、苄乙基等。

术语“杂环”是指具有 1-13 个碳原子和 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的单环、双环或三环残基。所述杂环可与芳族烃基稠合。合适的实例包括吡咯基、吡啶基、吡唑基、三唑基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、四唑基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、哌啶基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,5-三噻烷基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、喹啉基等。氮杂环为环中含有至少一个氮的杂环；它可以含有另外的氮原子以及其他杂原子。实例包括哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯烷和硫代吗啉。氮杂芳基为氮杂环的子集；实例包括吡啶、吡咯和噻唑。

取代的烷基、芳基、环烷基、杂环基等是指其中各个残基的至多三个氢原子被卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、低级烷氧基替代的烷基、芳基、环烷基或杂环基，其为了本公开的目的，包括：亚甲二氧基和亚乙二氧基、氧杂烷基、羧基、烷氧羰基(也称为烷氧基羰基)、甲酰氨基(也称为烷基氨基羰基)、氰基、羰基、硝基、氨基、羟烷基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、烷基氨基烷基(包括环烷基氨基烷基)、二烷基氨基烷基、二烷基氨基烷氧基、杂环基烷氧基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、酰氨基、酰氨基烷基、酰氨基烷氧基、脒基、苯基、苄基、杂芳基、杂环基烷基、苯氧基、苄氧基或杂芳氧基。卤代烷基是指其中一个或多个氢被卤素替代的烷基。例如：三氟甲基、三氟甲氧基、三氯乙基和二氟甲基。

氧杂烷基是指其中一个或多个碳(以及与它们相连的氢)被氧替代的烷基残基。实例包括甲氧基丙氧基、3,6,9-三氧杂癸基等。术语氧杂烷基按

本领域的理解[请见 Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, American Chemical Society 出版, ¶196 而没有¶127(a)的限制], 即它是指其中氧通过单键与其相邻的原子成键的化合物(形成醚键)。

术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。

术语“前药”是指在体内更有活性的化合物。通常在哺乳动物的肝或血液中通过酶反应将前药转变成药物。

会是公认的是, 本发明的化合物可按放射性标记的形式存在, 即所述化合物可以含有一个或多个原子质量或质量数与天然发现的原子质量或质量数不同的原子。氢、碳、磷、硫和氟的放射性同位素分别包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 和 ^{18}F 。含有那些放射性同位素和/或其他原子的其他放射性同位素的化合物在本发明的范围之内。放射性同位素特别优选氚即 ^3H 和碳-14 即 ^{14}C , 因为它们易于制备和检测。本发明的式 I 的放射性同位素标记的化合物及其前药通常可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。便利地, 这样的放射性标记的化合物可以通过进行实施例和路线中公开的方法, 通过用容易获得的放射性同位素标记的试剂代替非放射性同位素标记的试剂来制备。

术语“治疗或预防的方法”是指改善、预防或减轻与脂质失调有关的症状和/或效应。在此所用的术语“预防”是指预先给予药物以预防或缓和急性病症, 或者对于慢性病症降低病症的可能性或严重程度。医学领域(本发明方法权利要求所涉及的领域)的普通技术人员认识到术语“预防”不是绝对性的术语。在医学领域它被理解是指预防性地给予药物以基本上降低症状的可能性或严重程度, 这是本申请人的权利要求所要表达的意思。如本文所使用, 提到患者的“治疗”意在包括预防。在本申请中提及许多文献。这些出版物公开的内容以其全部引入作为参考, 如同在此记载的一样。

术语“哺乳动物”以其字典含义被使用。例如, 术语“哺乳动物”包括小鼠、仓鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、马、猴、犬(例如家犬)、猫、兔、豚鼠和包括人类在内的灵长类。

所述化合物可用于治疗或预防 2 型糖尿病及相关的代谢性疾病如肥胖症。PCT 申请 WO 02/103361 和 WO 03/037362 中描述了 Mnk2 与这样的失

调的关系，在此引入作为参考。

当 R^1 和 R^2 包含不对称中心时，则所述化合物可以形成对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式。根据绝对立体化学，各手性中心可以被定义为(R)-或(S)-。本发明意在包括所有这样的可能的异构体以及它们的外消旋形式和光学纯形式。可以使用手性合成子或手性试剂制备光学活性的(R)-和(S)-异构体，或者使用常规技术进行拆分。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时，除非另外指定，其意指包括 E 和 Z 几何异构体。同样，也意在包括所有互变异构体形式。

对本文出现的任何碳碳双键的构型进行选择只是为了方便，并不是为了指定特定的构型；因此本文任意描述为 E 的碳碳双键可以为 Z、E 或者二者任意比例的混合物。

涉及“保护”、“去保护”和“保护的”官能团的术语被本领域技术人员很好地理解，可用于包括用一系列试剂顺次处理的过程的上下文中。在上下文中，保护基是指用于在方法步骤中对官能团进行掩蔽的基团，否则所述官能团将在所述方法步骤中反应，而该反应是不期望的。保护基防止在那个步骤中反应，但是随后可被除去以暴露出最初的官能团。在所述反应或者所述官能团可能干扰的反应完成之后进行去除或“脱保护”。因此，当试剂的顺序被指定，本领域技术人员可以容易地预见适合作为“保护基”的那些基团。

缩写 Me、Et、Ph、Tf、Ts 和 Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲烷磺酰基、甲苯磺酰基和甲烷磺酰基。有机化学家（即本领域普通技术人员）所用的缩写的综合列表出现在 Journal of Organic Chemistry 的各卷的第一期中。一般呈现在标题为“Standard List of Abbreviations”的表中的列表在此引入作为参考。

尽管式 I 的化合物可按化学品原状给药，但是优选将它们呈现为药物组合物。根据另一方面，本发明提供给了一种药物组合物，该药物组合物包含式 I 的化合物及其一种或多种药学可接受的载体，并任选地包含一种或多种其他治疗成分。所述载体必须是“可接受的”，意思是与制剂的其他成分相容并且不会对其接受者有害。

所述制剂包括那些适于口服给药、肠胃外给药(包括皮下、皮内、肌肉、

静脉内和关节内)、直肠给药和局部给药(包括皮肤、含服、舌下和眼内)的制剂。最合适的途径可以取决于接受者的情况和病症。所述制剂可以方便地呈现为单位剂型,并且可以通过制药领域熟知的任何方法进行制备。所有方法都包括将式 I 的化合物与药学可接受的载体进行组合的步骤,所述药学可接受的载体组成一种或多种辅助成分。一般地,所述制剂是通过将活性成分与液态载体或细分的固态载体进行均一而密切的结合来制备,如果需要的话,将产物成形为期望的制剂。

本发明的适于口服给药的制剂可以呈现为:单独的单元,如各自含有预定量的活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂;粉末或颗粒;在水性液体或非水液体中的溶液剂或混悬剂;或者作为水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。所述活性成分还可以呈现为大丸药、药糖剂或糊剂。

片剂可任选地与一种或多种辅助成分通过压缩或模塑制得。压缩片剂可以通过在合适的机器中对自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分压缩制得,所述活性成分可以任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片可以通过在合适的机器中与用惰性液态稀释剂润湿的粉末化合物的混合物进行成型而制得。所述片剂可以任选地被包衣或压痕,并且可以被配制为持续变地释放、延时释放和控制释放其中的活性成分。

所述药物组合物可包含“药学可接受的惰性载体”,该表达意在包括一种或多种赋形剂,所述赋形剂包括淀粉、多元醇、粒化剂、微晶纤维、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。如果需要,本公开的组合物的片剂剂型可以通过标准的水性或非水技术进行包衣,“药学可接受的载体”还包括控释装置。

本发明的组合物还可以任选地包含其他治疗成分、抗结块剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、香料、干燥剂、增塑剂、染料等。当然,任何这样的任选成分必须与本发明的化合物相容,以保证制剂的稳定性。

成人的口服剂量通常为 0.005 毫克/天至 10 克/天。以单独的单元提供的片剂或其他剂型可以方便地含有本发明的化合物的量,其量在这样的剂量内有效或者为该剂量的多倍,例如包含 5-500 毫克,通常约 10-200 毫克的单元。向患者给予化合物的精确量由主治医生负责。但是,所用的剂量会

取决于多种因素，包括患者的年龄和性别、正在治疗的确切病症及其严重程度。

如同会被本领域技术人员所理解的那样，在此使用的术语“化合物”意在包括那种化合物的盐、溶剂化物和包合络合物。

术语“溶剂化物”是指固态中的式 I 的化合物，其中合适的溶剂分子被引入到晶格中。在给药剂量，用于治疗性给药的合适的溶剂是生理学上相容的。用于治疗性给药的合适的溶剂的实例为乙醇和水。当水为溶剂时，所述溶剂化物是指水合物。通常，溶剂化物是通过将所述化合物溶解在合适的溶剂中形成并通过冷却或使用抗溶剂（antisolvent）进行分离所述溶剂化物。所述溶剂化物一般在室温条件下干燥或共沸。在 Remington The Science and Practice of Pharmacy 19th Ed. (1995) volume 1, page 176-177 中描述了包合络合物，该文献在此引入作为参考。最常用的包合络合物为具有环糊精的那些，所有天然和合成的环糊精络合物都特别地包括在权利要求范围内。

术语“药学可接受的盐”是指由药学可接受的无毒的酸或碱制备的盐，所述酸或碱包括无机酸、无机碱、有机酸和有机碱。当本发明的化合物为碱性时，可以由药学可接受的无毒的酸制备得盐，所述酸包括无机酸和有机酸。对于本发明的化合物来说，合适的药学可接受的酸加成盐包括：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烯磺酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐等。当所述化合物具有酸性侧链时，对于本发明的化合物来说，合适的药学可接受的碱加成盐包括：由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐，或者由氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制得的有机盐。

如上由式 I 表示的化合物是 Mnk2 的抑制剂。因此，它们具有治疗和预防以下疾病的功效：2 型糖尿病和代谢相关的病症，如肥胖症；以及相关的病症，如进食障碍、恶病质、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、骨关节炎、胆结石、睡眠呼吸暂停、神经退行性疾病、癌症及其他疾病和

病症。

根据本发明,某些 8-杂芳基嘌呤衍生物抑制 MAP 激酶相互作用的激酶 MNK2a 和 MNK2b。

此外,本发明的发明人令人惊讶地发现,本发明的化合物还具有 MNK1 活性。基于测试的化合物,认为本发明的化合物的 MNK1 和 MNK2 (作为 MNK2a 测试)活性具有相似的数量级,例如, MNK1:MNK2 的活性比率通常为 1:20 至 20:1。

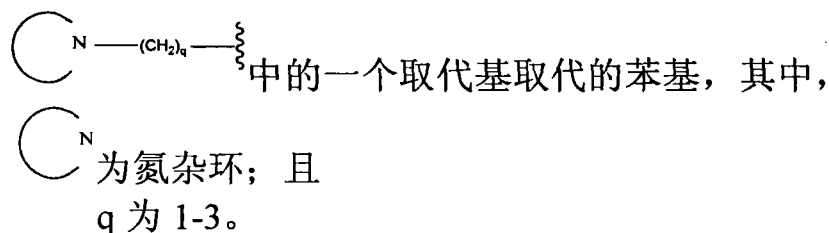
根据 WO 2005/003785,认为 MNKs (包括 MNK1 和 MNK2)是有希望用于抗炎治疗的靶。如上所述,由于还发现本发明的化合物抑制 MNK2 和 MNK1 的活性很高,因此本发明的化合物可能用于抗炎治疗。

Buxadé 等人的发现(Immunity (2005); vol. 23:177-189)也确证了 MNK1 为用于抗炎治疗的重要的靶,根据该发现,已证明不均一性核糖核蛋白 A1 (hnRNP A1) 为 MNK1 的另一底物。hnRNP A1 参与 TNF α 的合成。

本文所述的化合物可用于治疗或预防与 MNK1、MNK2a、MNK2b 和/或 FLT-3 的活性有关的任何失调或病症,例如:代谢性疾病,如肥胖症;以及相关的失调,如进食障碍、恶病质、糖尿病、高血压、冠心病、高胆固醇血症、血脂异常、高血脂症、高血糖症、骨关节炎、胆结石和睡眠呼吸暂停;以及与 ROS 防御相关的失调,如糖尿病、神经退行性疾病;和癌症,如生殖器官癌症;白血病,如急性髓性白血病(AML);和炎症。它还可以用于治疗或预防与胰岛素信号途径相关的病症。所述病症的实例是 2 型糖尿病。

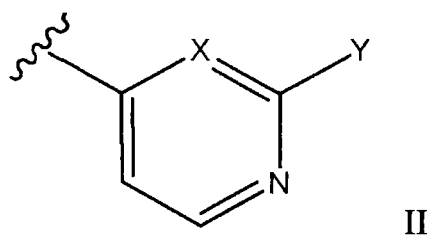
在本发明的一方面, R³ 选自任选地被选自低级烷基、羟基、低级烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和酰氨基中的一至三个取代基取代的杂芳基。在本发明的另一方面, R¹ 选自各自任选地被选自以下取代基中一至三个取代的芳基、杂芳基和 C₁-C₁₀ 烷基: 低级烷基、卤素、低级烷氧基、卤代烷基、羟基、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、巯基、烷基巯基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、砜、酰氨基、氧杂烷基、杂环基烷基、二烷基氨基烷氧基、(烷基)(酰基)氨基烷基、三氟甲氧基、酰氨基烷氧基、杂环基烷氧基和酰氨基烷基。在本发明的又一方面, R¹ 为被选自亚甲二氧基、卤素、烷基、氨基甲基、

烷基氨基甲基、二烷基氨基甲基、氧杂烷基、二烷基氨基烷氧基、(烷基)(酰基)氨基烷基、三氟甲氧基、酰氨基烷氧基、杂环基烷氧基和



R^1 还可以为苯基或者被亚甲二氧基、低级烷基、卤素、烷基、氨基烷基、烷基氨基甲基、二烷基氨基甲基、酰氨基和酰氨基烷基取代的苯基，或者当 R^1 为噻吩基时， n 为 2。在又一实施方案中， R^1 为低级烷基且 n 为 0。 R^{1a} 还可以为 H。在本发明的一方面， R^2 为 C_1 - C_3 烷基、氟化的 C_1 - C_3 烷基和氰基 C_1 - C_3 烷基。在本发明的又一方面， R^2 选自环丙基、异丙基、2-氰乙基、乙基、三氟乙基、氢和甲基， R^3 选自氮杂芳基和取代的氮杂芳基。

在本发明的又一方面中， R^3 为式 II



且 X 选自 CH、C-卤素和氮；Y 选自 H、卤素、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 NMe_2 、 $NHAc$ 、OH、OMe、OEt、Me 和 Et。在又一方面， R^3 为取代的苯基，或者 R^3 选自 4-吡啶基、2-氨基嘧啶-4-基和 2-(甲基氨基)嘧啶-4-基，或者 R^3 选自 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-(2-氨基嘧啶基)和 4-(2-氨基吡啶基)。在又一实施方案中， R^1 为苯基和被烷氧基、低级烷基、卤素、氨基烷基或酰氨基烷基取代的苯基， n 选自 0、1 和 2； R^{1a} 为氢， R^2 为环丙基、异丙基、乙基、2-氰基乙基、三氟乙基、氢和甲基。在又一方面， R^3 选自 4-吡啶基、4-嘧啶基、4-(2-氨基嘧啶基)和 4-(2-氨基吡啶基)。

本发明还涉及通过将 Mnk2 活性细胞暴露于上述通式 I 的化合物来预防或治疗 2 型糖尿病或代谢性疾病如肥胖症的方法。

本发明的一方面涉及所公开的化合物的在治疗中的应用，用于预防或治疗代谢性疾病、糖尿病、肥胖症、白血病，以及在制备用于预防或治疗

代谢性疾病、糖尿病、肥胖症和白血病的药物中的用途。

式 I 的化合物还可选自：

9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基氨基甲酸叔丁酯；
9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-*N*-(3-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-甲基-*N*-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(三氟甲氧基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-乙基-*N*-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-甲基-*N*-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(3-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)喹啉-6-胺；
N-(3-氯苯基)-9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-*N*-苄基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-乙基-*N*-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,4-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-乙基-*N*-(3-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；
9-甲基-*N*-(3-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺；

9-甲基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-邻甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)喹啉-8-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)异喹啉-5-胺;
N-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-对甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3,4-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-甲基苄基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(3-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(氨基乙基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺;
4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基氨基甲酸叔丁酯;
9-环丙基-*N*-(2,4-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,4-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
(4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-基)甲醇;
N-(4-((环戊基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-5-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-9-甲基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
*N*¹-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-*N*⁴,*N*⁴-二甲基苯-1,4-二胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

3-(2-(3-甲氧基苯基氨基)-8-(嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基)丙腈;
9-乙基-N-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-乙基-N-(4-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-甲基-N-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-N-苯基-9H-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(3-氟-4-甲基苯基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3,5-二甲基苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺;
9-甲基-N-(4-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3-氯苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)-N-甲基乙酰胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(4-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9H-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-N-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-N-(2-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-乙基-N-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-乙基-N-(4-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-甲基-N-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-乙基-N-(3-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-N-苯基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺;
9-乙基-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
N-(3-((环戊基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
9-甲基-N-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺;
3-乙基-N-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-胺;

N-(4-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2-氟苯乙基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3,4,5-三甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
*N*¹-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-*N*³,*N*³-二甲基苯-1,3-二胺;
N-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3,5-二甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺;
9-环丙基-8-(吡啶-3-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-
嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺;

9-环丙基-8-(噻唑-2-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,6-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(2-氟-4-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(3-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)喹啉-5-胺;
N-(2-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯氧基)乙基)乙酰胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(2-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-甲氧基苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(嘧啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(苯并[*d*][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(苯并[*d*]噻唑-6-基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-4-基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(2-(环丙基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
3-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(3-甲氧基苯基氨基)-9*H*-嘌呤-9-基)丙腈;

8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氯苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-乙基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺;
9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(5-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(5-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(2-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氯吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(2-甲氧基苯乙基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
4-(2-(4-氯苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶甲酸乙酯;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-环戊基-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-2,2,2-三氟乙酰胺;
9-乙基-*N*-(3-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-异丁基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;

9-乙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-8-(1*H*-吡咯-2-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-甲基-*N*-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
9-环丙基-*N*-(4-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺;
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(5,6,7,8-四氢化萘-1-基)-9*H*-嘌呤-2-胺。

所述组合物可以单独给药或者与其他试剂、药物或激素组合给药，并且可以以任意数量的可接受的途径给药。适用于本发明的药物组合物包括其中含有有效量的活性成分以达到想要的目的的组合物。本领域技术人员完全有能力确定有效剂量。除了 2 型糖尿病和代谢性疾病（如肥胖症）以外，所述药物组合物还可以用于治疗恶病质、骨关节炎、胆结石、睡眠呼吸暂停、神经退行性疾病和癌症。

缩写：除非另外说明，下述缩写和术语通篇具有指定的含义：

AcOH	乙酸
C	碳
CDCl ₃	氘代氯仿
CD ₃ OD	氘代甲醇
(CD ₃) ₂ SO	氘代二甲亚砜
δ	参考四甲基硅烷的 NMR 化学位移
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMSO	二甲亚砜
Et	乙基
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯

ESI	电喷雾离子化
¹ H NMR	质子核磁共振
h	小时
i	异
i Pr ₂ NEt	二异丙基乙胺
<i>m</i> -	间
MeOH	甲醇= CH ₃ OH
MHz	兆赫
min	分钟
N	氮
NMR	核磁共振
<i>p</i> -	对
Ph	苯基
r.t.	室温
sat.	饱和的
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

生物学方法

体外 MNK1 激酶测定法(HTRF)

使用具有 N-末端 GST-标记的重组全长人类 MNK1 (谷胱甘肽-S-转移酶; GST-MNK2A)确定 MNK1 抑制活性。在 Sf9 细胞中表达蛋白构建体(protein construct), 并使用谷胱甘肽琼脂糖 4 FF 柱纯化。用于 MNK1 活性的体外激酶测定法为均相时间分辨荧光(homogeneous time resolved fluorescence, HTRF)测定法。该测定法使用来自转录因子 CREB 的生物素化的 18 个氨基酸肽序列(生物素-AGAGKRREILSRPSYRK, 购自 NeoMPS)。使用铕(Eu³⁺)穴状化合物缀合的磷特异性抗体(来自 Cisbio International 的 CREB Ser 133)

作为供体, 用 XL665 标记的抗生蛋白链菌素(交联的别藻蓝蛋白; 来自 Cisbio International 的 StrepXLent)作为受体, 通过 HTRF 定量磷酸化的 CREB-肽的量。激酶反应混合物由在含有 50 mM HEPES pH 7.6、0.25 mM MnCl_2 、1 mM 二硫苏糖醇(DTT)和 0.001 %吐温 20 的缓冲液中的 0.63 nM GST-MNK1、100 nM CREB 肽、7.2 μM ATP 和 0.05%牛血清白蛋白(BSA)组成。将该激酶反应混合物在室温温育 30 分钟。通过加入含有 0.6 M 氟化钾的铕(Eu^{3+})穴状化合物缀合的磷特异性抗体(CREB Ser 133)来终止反应。最终浓度 0.3 M 氟化钾停止反应。通过添加用 XL665 标记的抗生蛋白链菌素进行检测步骤。供体和受体的最终浓度分别为 0.2 nM 和 42 nM。用于检测试剂的缓冲液为 50 mM Hepes pH 7.0、0.6 M 氟化钾和 0.1% BSA。将检测混合物在室温温育 1 小时, 然后用读出 HTRF 的平板阅读器(Wallac Victor² V)进行分析。所用的激发波长为 340 nm, 分别在 665 nm 和 615 nm 检测 Eu^{3+} 穴状化合物和受体 XL665 的发射。读出的 HTRF 为 615 nm 处的发射与 665 nm 处的发射的比值, 因为该比值不受激发波长下的介质的光学特性的影响。对于 IC_{50} 测定, 将测试化合物以 10 mM 溶解在 100% DMSO 中。该化合物以 1: 100 的稀释度加入到激酶反应混合物中, 且通常在 11 点稀释范围测定, 每点平行三份。

结果表明, 化合物的 MNK1 与 MNK2a 的活性比值在 11-0.1 的范围内, 即大约 10:1 至 1:10。因此认为本发明的化合物通常显示为 MNK2a 活性的 1:20 至 20:1 的 MNK1 活性。

材料:

使用具有 N-末端 GST-标记的重组全长人类 MNK2a (谷胱甘肽-S-转移酶; GST-MNK2A)测定 MNK2a 抑制活性。在 Sf9 细胞中表达蛋白构建体并依次使用谷胱甘肽琼脂糖 FF 柱和凝胶过滤柱纯化。用于均相时间分辨荧光测定法的试剂包括生物素化的 CREB 肽 (生物素基-Ala-Gly-Ala-Gly-Lys-Arg-Arg-Glu-Ile-Leu-Ser-Arg-Arg-Pro-Ser-Tyr-Arg-Lys; NeoMPS, Strasbourg, 法国)、铕穴状化合物标记的抗磷 CREB (Ser133)抗体 (CisUS, Bedford, MA)和 StrepXLent (CisUS)。缓冲成分包括 HEPES (BioWhittaker/Cambrex, Walkersville, MD)、氯化锰、牛血清白蛋白(BSA)、三磷酸腺苷、二硫苏糖醇、氟化钾和二甲亚砜(DMSO; Sigma-Aldrich, 圣路

易斯, MO)。在白色 1536-孔板(Nunc)中测定。

使用具有 C-末端组氨酸标记的重组胞质区(第 564-958 个氨基酸)人类 FLT-3 测定 FLT-3 抑制活性, 所述人类 FLT-3 在昆虫细胞中表达并在体外被自体磷酸化作用激活(Invitrogen, Carlsbad, CA)。用于均相时间分辨荧光测定法的试剂包括生物素化的聚(Glu, Ala, Tyr)肽(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)、钨标记的抗磷-酪氨酸抗体(PT66, PerkinElmer, Waltham, MA)和 StreptXLent (CisUS, Bedford, MA)。缓冲成分包括 HEPES (BioWhittaker/Cambrex, Walkersville, MD)、氯化锰、原钒酸钠、牛血清白蛋白(BSA)、三磷酸腺苷(ATP)、二硫苏糖醇、Triton X-100、乙二胺四乙酸(EDTA) 和二甲亚砜(DMSO; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)。在黑色 384-孔板(Corning-Costar)中测定。

Mnk2 方法:

Mnk2: 将测试化合物在 100% DMSO 中连续稀释至最终浓度 50x, 然后在测定缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.6, 0.25 mM $MnCl_2$, 1 mM 二硫苏糖醇, 0.05% BSA)中 25 倍稀释至 2x 浓缩的 ATP/ CREB 底物。然后将 2 μ L 化合物/ATP/CREB 底物溶液与 2 μ L 酶在测定孔中混合。试剂的最终浓度为: 160 nM CREB 肽、0.5 μ M ATP 和 0.06 nM Mnk2a 酶、2% DMSO。在 25°C 下进行 30 分钟激酶反应。添加在检测缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.0, 0.6 M KF, 0.1% BSA)中的检测试剂(每次 2 μ L)作为含有 2 μ g/mL Strept XLent (批号#8)或抗磷-CREB 抗体穴状化合物(0.14 μ g/mL, 批号#4)的工作溶液。添加完检测试剂 4-16 小时后, 通过在 ViewLux (Perkin Elmer, Boston, MA)中成像, 在两种波长组合下(340/671 nm 和 340/618 nm)测量时间分辨荧光。数据用变量斜率 S 形剂量响应方程(GraphPad Prism, GraphPad Software, 圣地亚哥, CA)进行拟合。

FLT-3 方法:

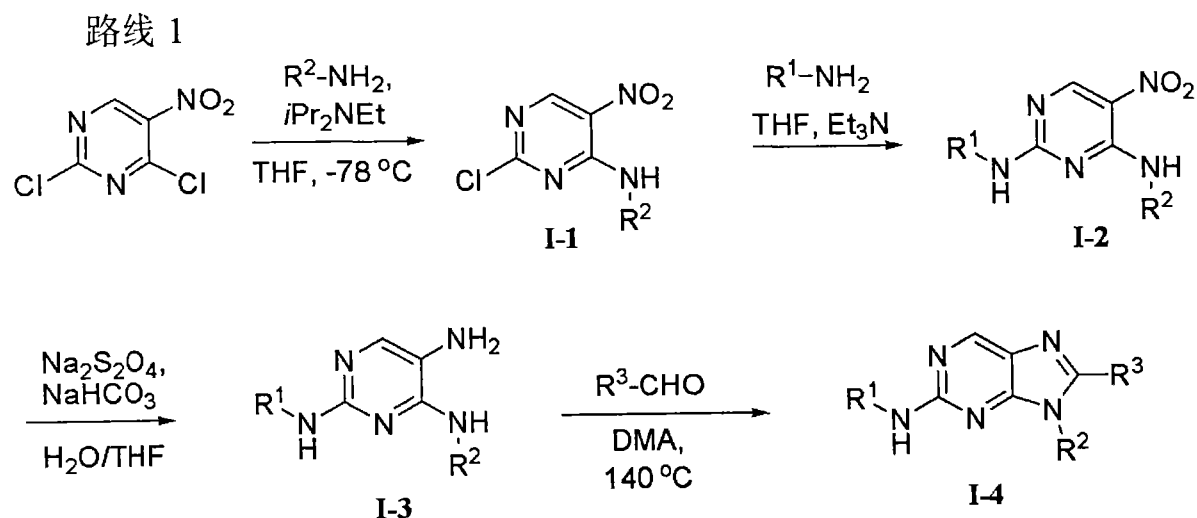
FLT-3: 将测试化合物在 100% DMSO 中连续稀释至最终浓度 100x, 然后在反应混合物中稀释。在测定缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.6, 0.2 mM Na_3VO_4 , 10 mM $MgCl_2$, 1 mM 二硫苏糖醇, 0.01% BSA, 0.01% Triton X-100)中, 在暗处在 25°C 下进行激酶反应 1 小时, 所述分析缓冲液中的最终浓度为: 0.12 μ g/ml FLT-3、1.4 μ g/ml 生物素化的聚(Glu, Ala, Tyr)、3 μ M ATP

和 1% DMSO。激酶反应体积为 21 μL (7 μL 在缓冲液中的测试化合物/3.3% DMSO、7 μL 酶和 7 μL 生物素-聚(Glu, Ala, Tyr)/ATP 混合物)。为了检测, 添加 10 μL 工作溶液: 在 50 mM HEPES 中的 2 $\mu\text{g/mL}$ Strept XLent/0.8 $\mu\text{g/mL}$ Eu-PT66, pH 7.6, 12 mM EDTA, 0.05% BSA。在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下在暗处温育 1 小时后, 在 Victor V (Perkin Elmer, Waltham, MA) 中在 340nm_{ex}/665nm_{em} 和 340nm_{ex}/615nm_{em} 测定时间分辨荧光。数据用变量斜率 S 形剂量响应方程 (GraphPad Prism, GraphPad Software, 圣地亚哥, CA) 拟合。在这些条件下, 星形孢菌素抑制 FLT-3 的 IC₅₀ 值为 0.5 nM。

实施例

实施例 1: 氨基嘌呤衍生物的合成:

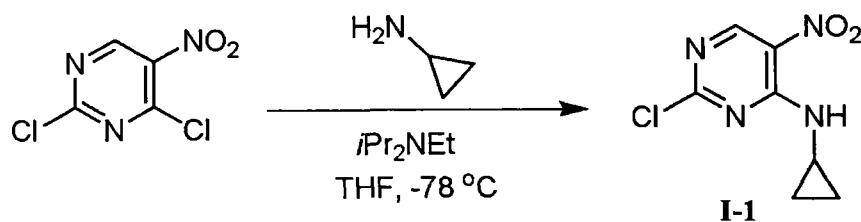
式 I 的化合物可通过本领域技术人员可实行的常规有机合成方法进行合成。下文所示的路线 1 中详细但非限定性地描述了式 I 的化合物的合成实例:



式 I 的化合物可以通过四个步骤由可商购的 2,4-二氯-5-硝基嘧啶合成 (路线 1)。用 2,4-二氯-5-硝基嘧啶进行伯胺(R²-NH₂)的初始 N-芳基化, 得到区域异构体的混合物(一般比例为 10:1), 该混合物可以用急骤层析法容易地分离。用伯胺(R¹-NH₂)将占优势的区域异构体(对应于 C-4 位上的氨基取代, I-1)的 C-2 进一步功能化, 得到 I-2, 然后通过硝基还原得到 I-3。在 DMA 中与醛一起加热, 形成嘌呤, 得到 I-4。

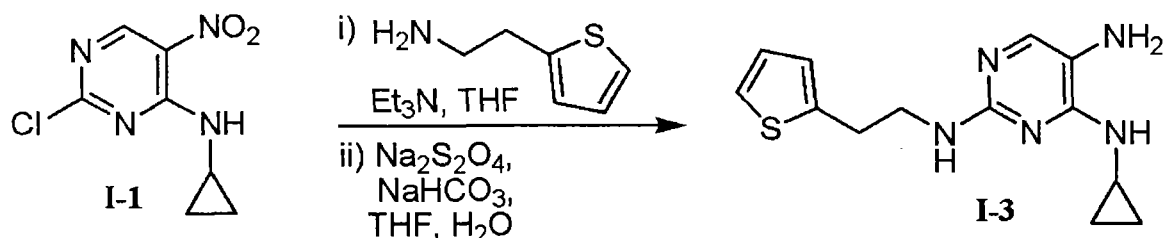
式 I 的类似化合物可以使用相似的实验过程合成。

步骤 A: 产物 1 (I-1) - 2-氯-*N*-环丙基-5-硝基嘧啶-4-胺。



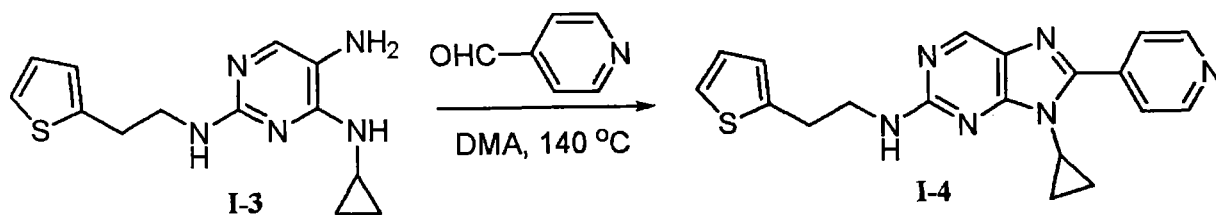
在-78℃, 将 22 mL (120 mmol, 2.2 当量) *N,N*-二异丙基乙胺和 3.7 mL (53 mmol, 1.0 当量) 环丙胺加入到在 40 mL THF 中的 10.0 g (53 mmol, 1.0 当量) 2,4-二氯-5-硝基嘧啶中。将反应混合物在-78℃下搅拌 30 分钟, 然后将温度升至室温, 再搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 得到黄色固体。将产物用急骤层析法(15% EtOAc/己烷)纯化, 得到 8.8 g (8.1 mmol, 77%) 黄色固体 2-氯-*N*-环丙基-5-硝基嘧啶-4-胺(I-1)。

步骤 B: 中间体 3 (I-3) - *N*⁴-环丙基-*N*²-(2-(噻吩-2-基)乙基)嘧啶-2,4,5-三胺。



将 0.19 mL (1.4 mmol, 1.5 当量) 三乙胺和 0.14 g (1.1 mmol, 1.2 当量) 2-噻吩乙胺依次加到在 5 mL THF 中的 0.2 g (0.93 mmol, 1.0 当量) 2-氯-*N*-环丙基-5-硝基嘧啶-4-胺(I-1)的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 加入 2 mL THF。加入在 10 mL 水中的 1.0 g (~5.7 mmol, ~85% 工业级(tech. grade), ~6.0 当量) 亚硫酸氢钠和 1.0 g (12 mmol, ~13 当量) 碳酸氢钠溶液, 混合物在室温下剧烈搅拌 1 小时。混合物用 20 mL EtOAc 稀释并用 10 mL 饱和食盐水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4), 并真空除去溶剂, 得到 0.16 g 粗制 *N*⁴-环丙基-*N*²-(2-(噻吩-2-基)乙基)嘧啶-2,4,5-三胺。

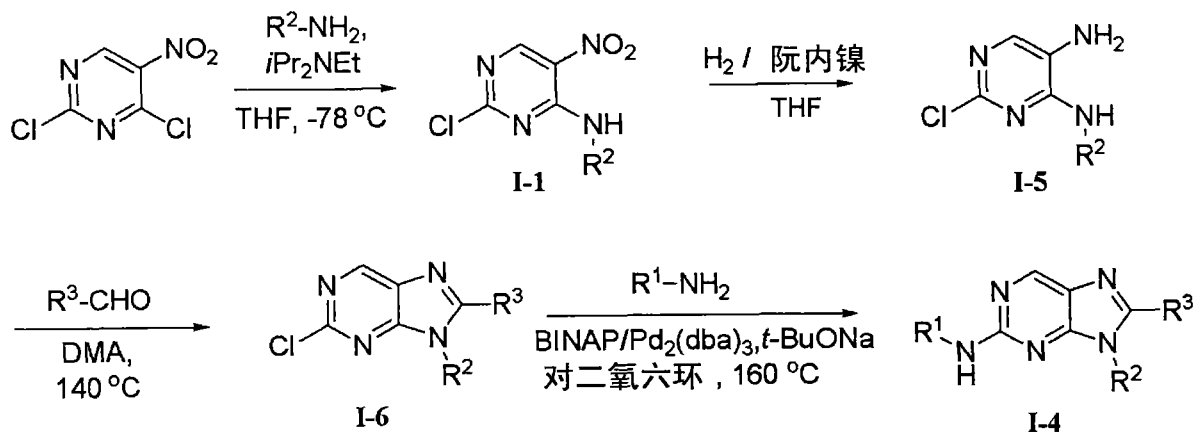
步骤 C: 中间体 4 (I-4) - 9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺。



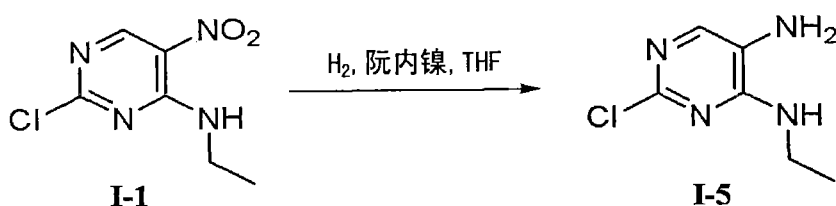
将 0.05 mL (0.38 mmol, 3.2 当量) 4-吡啶甲醛加入到在 5 mL DMA 中的 0.032 g (0.12 mmol, 1.0 当量) *N*⁴-环丙基-*N*²-(2-(噻吩-2-基)乙基)嘧啶-2,4,5-三胺的溶液中。混合物在 140°C 下搅拌 16 小时，真空除去溶剂。利用急骤层析法(EtOAc)对残留物进行纯化，得到 0.015 g (0.04 mmol, 35%)黄色固体 9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺(I-4)。

可选地，式 I 的化合物可以利用涉及生成 2-氯嘌呤中间体(I-6)的改进的合成，通过四个步骤由可商购的 2,4-二氯-5-硝基嘧啶合成(路线 2)。用 2,4-二氯-5-硝基嘧啶进行伯胺(R²-NH₂)的初始 *N*-芳基化，得到 I-1(见上)。将 I-1 的硝基还原得到 I-5，通过在 140°C 下在 DMA 中与醛反应而将 I-5 转化成 2-氯嘌呤中间体(I-6)。在 BINAP、Pd₂(dba)₃ 和 *t*-BuONa 的存在下，I-6 和胺(R¹-NH₂)在 160°C 下反应，形成 2-氨基嘌呤。步骤 D-F 中详细但非限定性地描述了式 I 的化合物的合成实例。

路线 2

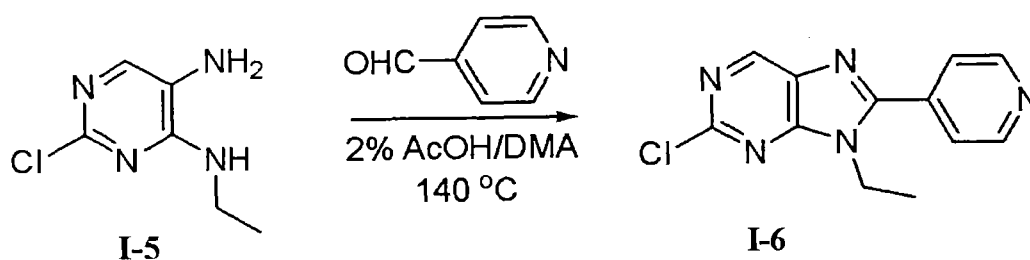


步骤 D: 产物 5 (I-5) - 2-氯-*N*⁴-乙基嘧啶-4,5-二胺。



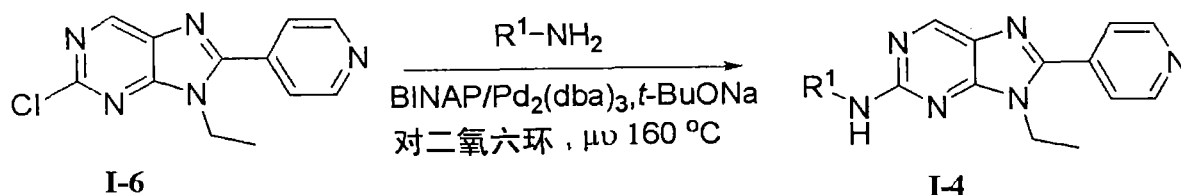
将~4.0 g 阮内镍加入到在 300 mL THF 中的 10.0 g (50 mmol, 1.0 当量) 2-氯-*N*-乙基-5-硝基嘧啶-4-胺(I-1)的溶液中。在室温下, 该溶液在一大气压氢气下搅拌 12 小时。反应混合物通过 Celite® 过滤, 滤饼用 100 mL THF 洗涤。真空除去溶剂, 得到 8.0 g (46 mmol, 92%) 2-氯-*N*⁴-乙基嘧啶-4,5-二胺(I-5)。

步骤 E: 中间体 6 (I-6) - 2-氯-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤。



将 6.0 mL (65 mmol, 1.3 当量) 4-吡啶甲醛加入到在 200 mL 2% v/v AcOH/DMA 中的 8.6 g (50 mmol, 1.0 当量) 2-氯-*N*⁴-乙基嘧啶-4,5-二胺(I-5)的溶液中。将混合物在 140°C 下加热 14 小时。混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。利用制备 HPLC 对残留物进行纯化, 得到 2.0 g (7.7 mmol, 15%) 2-氯-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤(I-6)。

步骤 F: 中间体 4 (I-4)

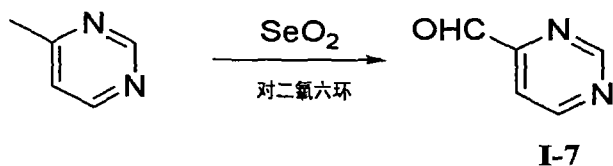


将 0.46 mmol (2.0 当量) 伯胺($\text{R}^1\text{-NH}_2$)加入到 60 mg (0.23 mmol, 1.0 当量) 2-氯-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤(I-6)的 3 mL 对二噁烷溶液中, 然后再加入 10 mg (0.016 mmol, 0.07 当量) BINAP、10 mg (0.01 mmol, 0.05 当量) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 30 mg (0.31 mmol, 1.4 当量) *t*-BuONa。对反应混合物进行微波照射, 使内部反应温度在 160°C 下维持 40 分钟。将混合物过滤并将滤液真空浓缩。利用制备 HPLC 对得到的残留物进行纯化, 得到 I-4。

不可商购的嘧啶甲醛可以通过本领域技术人员可实行的常规有机合成

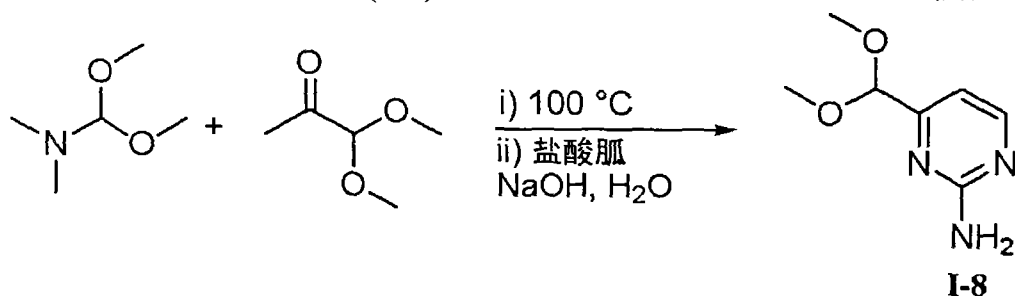
方法进行合成。步骤 G-K 中详细但非限定性地描述了嘧啶甲醛的合成实例。

步骤 G: 中间体 7 (I-7) – 嘧啶-4-甲醛。



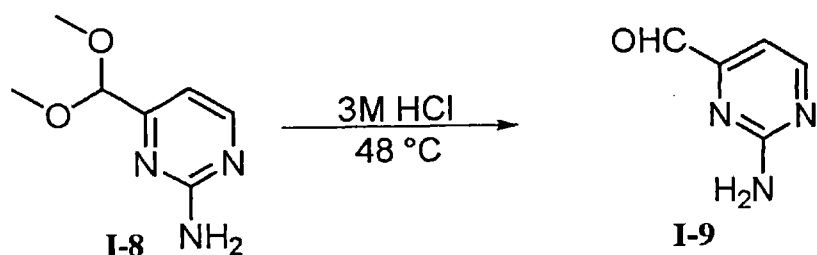
将 1.2 g (10 mmol, 1.0 当量) 二氧化硒加入到在 10 mL 对二噁烷中的 1.0 g (10 mmol, 1.0 当量) 4-甲基嘧啶的溶液中。得到的混合物在 100℃ 下加热 5 小时，然后冷却至室温。再添加 0.25 g (2.3 mmol, 0.23 当量) 二氧化硒之后，将反应混合物再在 100℃ 下加热 1 小时。将混合物冷却至室温并通过 Celite® 过滤。Celite® 滤饼用 200 mL 乙酸乙酯洗涤，滤液真空浓缩。将得到的深棕色油悬浮于 200 mL 二氯甲烷中并过滤。真空除去溶剂，得到 0.3 g (2.8 mmol, 28%) 深棕色油：嘧啶-4-甲醛(I-7)。

步骤 H: 中间体 8 (I-8) - 2-氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛。



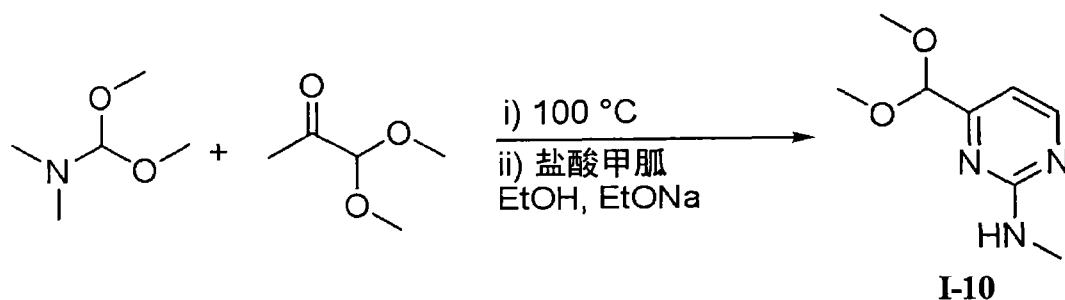
将 5.5 mL (41 mmol, 1.0 当量) 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛和 5.0 mL (41 mmol, 1.0 当量) 丙酮醛二甲基乙缩醛的溶液在 100℃ 下加热 16 小时。真空除去甲醇，得到棕色油。将在 5 mL 水中的 1.8 g (45 mmol, 1.1 当量) 氢氧化钠溶液加入到在 10 mL 水中的 4.3 g (45 mmol, 1.1 当量) 盐酸胍的溶液中。将得到的溶液加入到上述油中。将得到的混合物在室温下搅拌 48 小时。将混合物过滤，得到 2.5 g (15 mmol, 36%) 2-氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛(I-8)。

步骤 I: 中间体 9 (I-9) - 2-氨基嘧啶-4-甲醛。



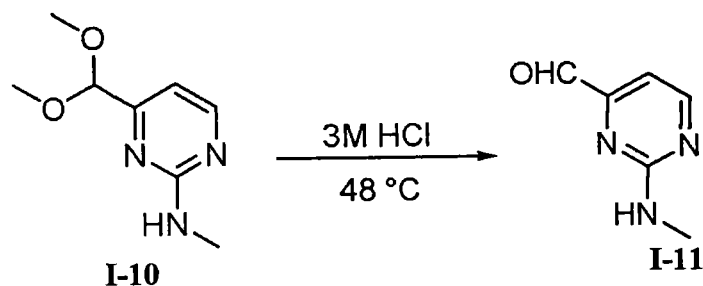
将在 16 mL (48 mmol, 3.2 当量) 3M HCl 中的 2.5 g (15 mmol, 1.0 当量) 2-氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛(**I-8**)的溶液在 48℃ 下加热 14 小时。混合物冷却至室温并用 50 mL EtOAc 稀释。水层用碳酸氢钠中和并用 EtOAc (5 x 50 mL) 提取。将合并的有机提取物干燥(Na_2SO_4)，真空除去溶剂，得到 0.69 g (5.6 mmol, 37%) 黄色固体：2-氨基嘧啶-4-甲醛(**I-9**)。

步骤 J：中间体 8(**I-10**) - 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛。



将 5.5 mL (41 mmol, 1.0 当量) 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛和 5.0 mL (41 mmol, 1.0 当量) 丙酮醛二甲基乙缩醛的溶液在 100℃ 下加热 16 小时。真空除去甲醇，得到棕色油。将 4.5 g (41 mmol, 1.0 当量) 盐酸甲基胍加入到 15 mL 乙醇钠(21%，在乙醇中，41 mmol, 1.0 当量) 溶液中。将混合物搅拌 10 分钟，然后加入上述油的 15 mL 无水乙醇溶液。将混合物加热回流 24 小时，冷却至室温并过滤。真空除去溶剂，得到深棕色油 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛(**I-10**)，其不经进一步纯化而直接用于下一步。

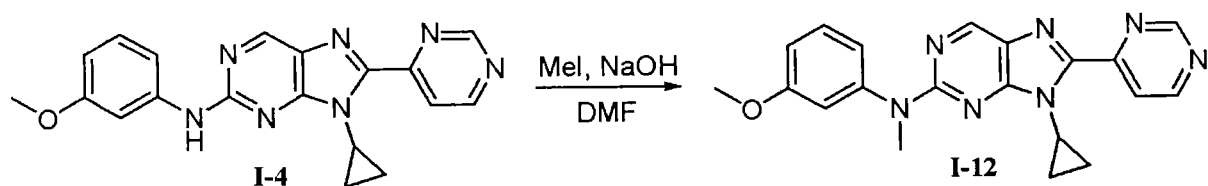
步骤 K：中间体 11 (**I-11**) - 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛。



以与 2-氨基嘧啶-4-甲醛(**I-9**, 步骤 I)类似的方法, 合成 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛(**I-11**)。从步骤 J 的粗制 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛二甲基乙缩醛(**I-10**)反应, 得到 1.7 g (30%来自二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛)深棕色泡沫 2-甲基氨基嘧啶-4-甲醛(**I-11**)。

式 **I** 的化合物(类型 **I-4**)可以通过用卤代烷对 C-2 氨基进行烷基化而被进一步地功能化。步骤 L 中详细但非限定性地描述了通过 C-2 氨基的烷基化来合成式 **I** 的化合物的实例。

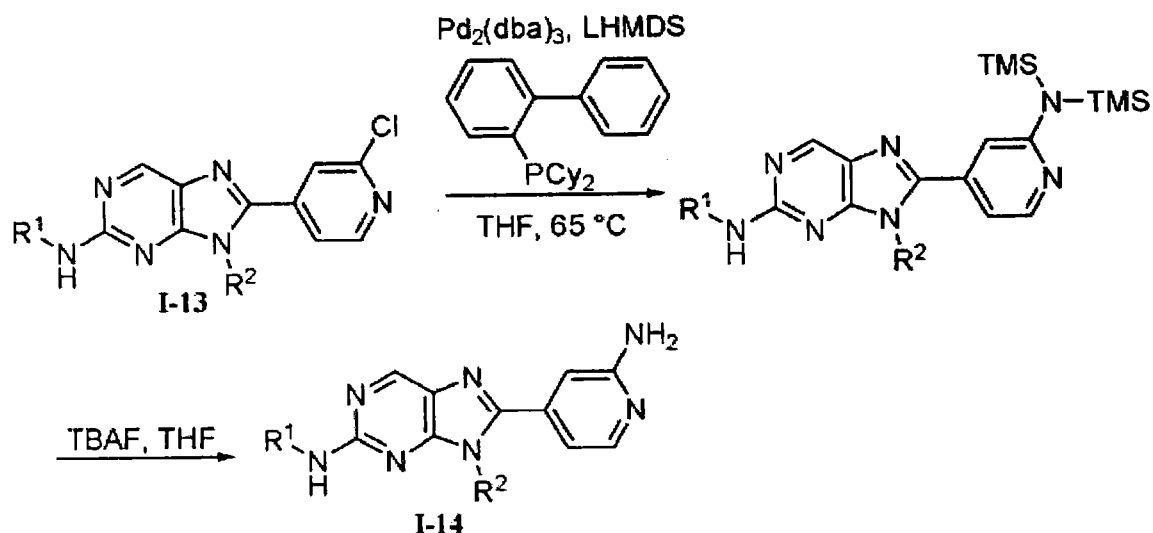
步骤 L: 产物 12 (**I-12**) - 9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺。



将 0.03 mL (0.48 mmol, 40 当量)碘甲烷加入到在 1 mL DMF 中 4.3 mg (0.012 mmol, 1.0 当量) 9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺(利用步骤 A-C 合成)的溶液中, 然后加入 20 mg (0.48 mmol, 40 当量)氢氧化钠。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤, 滤液真空浓缩。利用半制备 HPLC 对得到的残留物进行纯化, 得到 9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-*N*-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺。

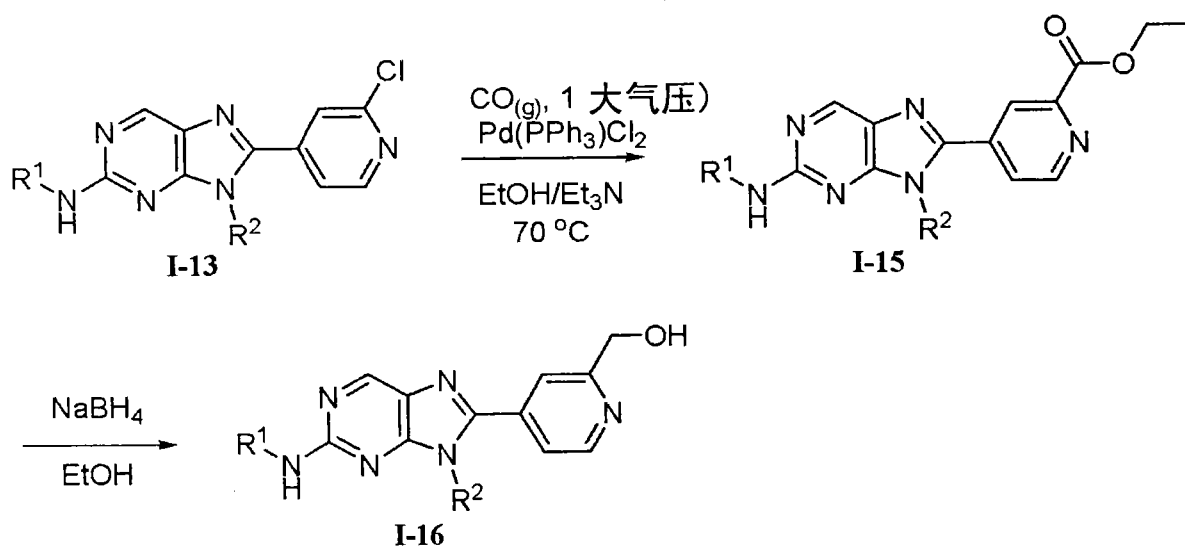
其中 R^3 为 4-吡啶基并且吡啶环的 2 位结合有氨基取代基的式 **I** 的化合物(**I-14**)可以利用 Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3417 的步骤进行合成(路线 3)。使用步骤 A-C 合成类型 **I-13** 的中间体。

路线 3:



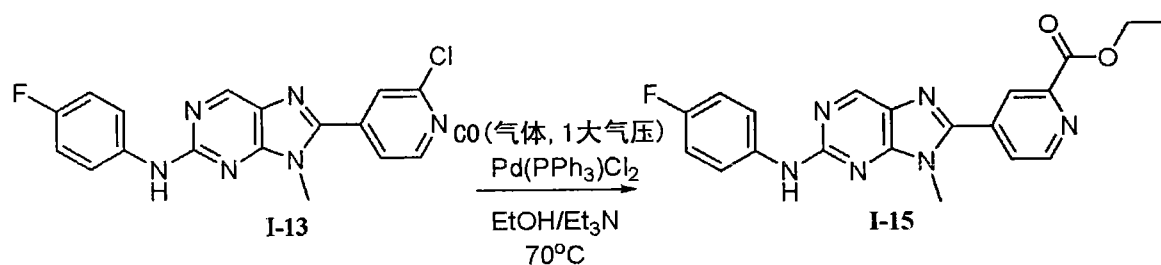
通式 **I-15** 和 **I-16** 的化合物根据路线 4 由相应的 2-氯吡啶(**I-13**)合成。

路线 4:



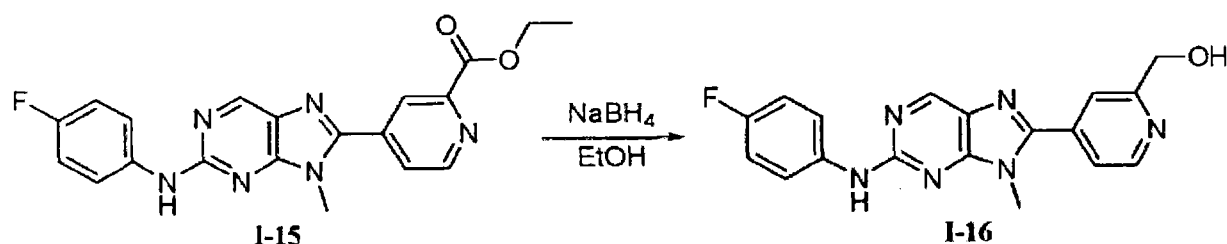
步骤 M-N 中详细但非限定性地描述了通式 **I-15** 和 **I-16** 的化合物的合成实例。

步骤 M: 产物 15 (**I-15**) - 4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-8-基)吡啶甲酸乙酯。



将 160 mg (0.23 mmol, 0.10 当量)的 $\text{Pd(PPh}_3\text{)Cl}_2$ 加入到 0.8 g (2.3 mmol, 1.0 当量) 8-(2-氯吡啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺(**I-13**)的 20 mL EtOH 和 10 mL 三乙胺的悬浮液中。将混合物在 70℃ 下加热 18 小时, 具有稳定的 CO 饱和度。真空除去挥发物, 利用急骤层析法(EtOAc/己烷)对得到的残余物进行纯化, 以得到 42 mg **I-15** 和 700 mg 回收的 **I-13**。

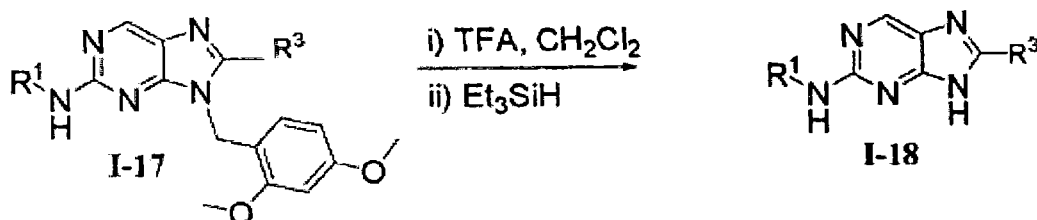
步骤 N: 产物 16 (**I-16**) - (4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-基)甲醇。



将 58 mg (1.5 mmol, 20 当量)硼氢化钠加入到在 3 mL 乙醇中的 30 mg (0.077 mmol, 1.0 当量)4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶甲酸乙酯(**I-15**)的溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时。真空除去挥发物, 利用半制备 HPLC 对得到的残余物进行纯化, 得到 0.9 mg (3%)(4-(2-(4-氟苯基氨基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-8-基)吡啶-2-基)甲醇(**I-16**)。

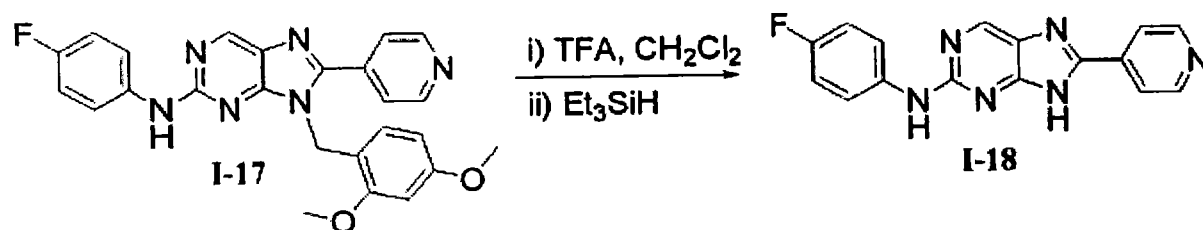
式 I 的化合物 (R^2 为氢的类型 **I-4**) 可以根据步骤 A-C 在 R^2 引入 2,4-二甲氧基苄基而合成得到, 形成 **I-17**。**I-17** 的酸介导的脱苄基作用得到 **I-18** (路线 5)。

路线 5:



步骤 O 中详细但非限定性地描述了通式 **I-18** 所示的化合物的合成实例。

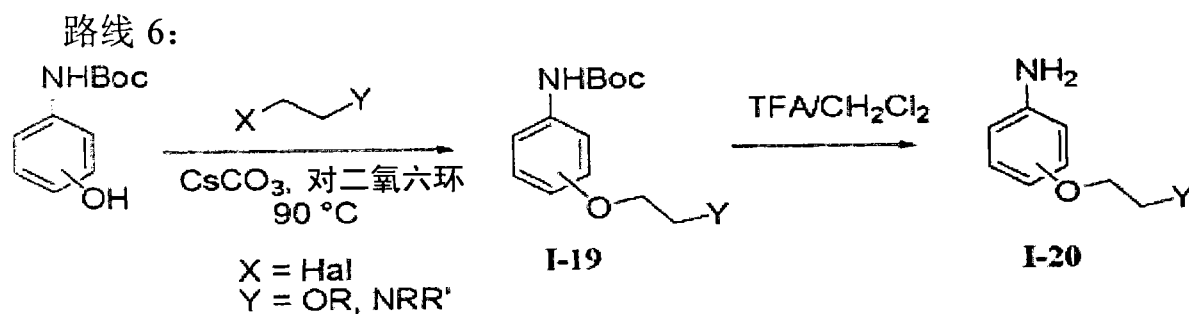
步骤 O: 产物 18 (**I-18**) - *N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺。



将在 0.6 mL 二氯甲烷和 2.4 mL TFA 中的 46 mg (0.1 mmol, 1.0 当量) 9-(2,4-二甲氧基苄基)-*N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺(I-17)的溶液在室温下搅拌 4 h。加入 1 mL Et₃SiH 的一部分并将得到的反应混合物在室温下再搅拌 1 小时。真空除去挥发物, 利用半制备 HPLC 对得到的残余物进行纯化, 得到 7.3 mg (24%) *N*-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺(I-18)。

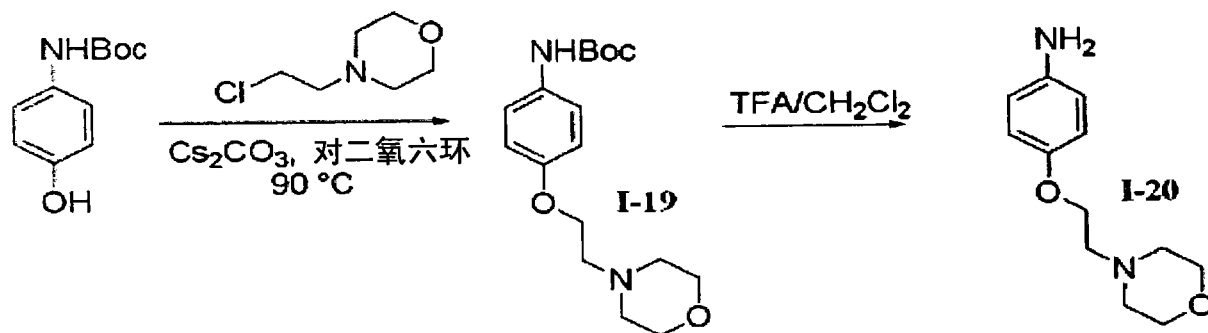
不能商购得到的胺和苯胺可以通过本领域技术人员可实行的常规有机合成进行合成。下文详细但非限定性地描述了用于在式 I 的化合物的 R¹ 组分中引入不能商购得到的胺和苯胺的合成实例。可以利用不能商购得到的胺和苯胺通过之前的路线所列出的步骤合成目标化合物。

通式 I-20 的化合物可以通过两个步骤由可商购的 *N*-Boc 保护的氨基酚合成得到。用卤代烷对 *N*-Boc 保护的氨基酚进行 *O*-烷基化, 得到 I-19, 然后脱保护, 得到 I-20 (路线 6)。



步骤 P 中详细但非限定性地描述了通式 I-20 的化合物的合成实例。

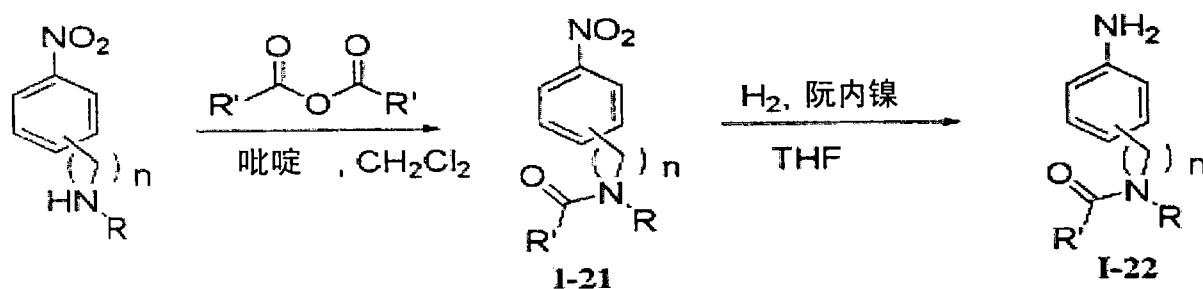
步骤 P: 中间体 20 (I-20) - 4-(2-吗啉代乙氧基)苯胺。



将 0.13 g (0.72 mmol, 1.5 当量) 4-(2-氯乙基)吗啉和 0.47 g (1.43 mmol, 3.0 当量)碳酸铯加入到在 5 mL 对二噁烷中的 0.1 g (0.48 mmol, 1.0 当量) 4-羟基苯基氨基甲酸叔丁酯的溶液中。将悬浮液在 90°C 下加热 16 小时。反应混合物冷却至室温并过滤。真空除去溶剂, 得到 4-(2-吗啉代乙氧基)苯基氨基甲酸叔丁酯(**I-19**)。将 **I-19** 溶解在 30% v/v TFA/二氯甲烷中, 将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并将残留物重新溶解在二氯甲烷中。有机溶液用饱和 NaHCO_3 洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并真空除去溶剂, 得到 95 mg (0.43 mmol, 95%)的 4-(2-吗啉代乙氧基)苯胺(**I-20**)。

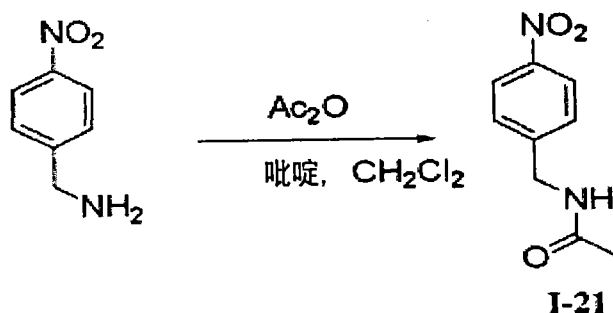
通式 **I-22** 可以通过两个步骤由相应的硝基苯基烷基胺合成。将硝基苯基烷基胺酰基化, 接着硝基还原, 得到 **I-22** (路线 7)。

路线 7:



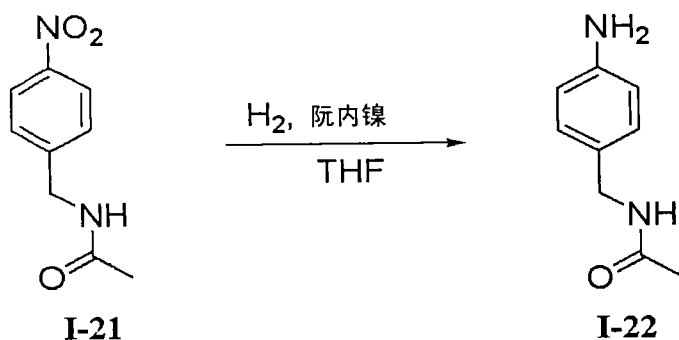
步骤 Q-R 中详细但非限定性地描述了通式 **I-22** 所示的化合物的合成实例。

步骤 Q: 中间体 **22 (I-21)** - N-(4-硝基苄基)乙酰胺。



将 16 mL (170 mmol, 4.0 当量) 乙酸酐加入到在 40 mL 二氯甲烷和 28 mL (340 mmol, 8.0 当量) 吡啶中的 8.0 g (42 mmol, 1.0 当量) (4-硝基苄基) 甲胺盐酸盐的溶液中。将混合物在室温下搅拌 16 小时, 用 200 mL 二氯甲烷稀释。有机溶液用饱和食盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空除去溶剂, 得到 8.0 g (41 mmol, 98%) *N*-(4-硝基苄基) 乙酰胺(**I-21**)。

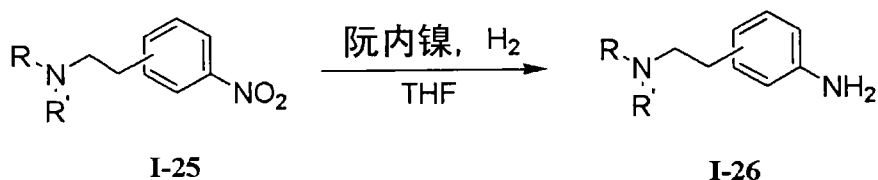
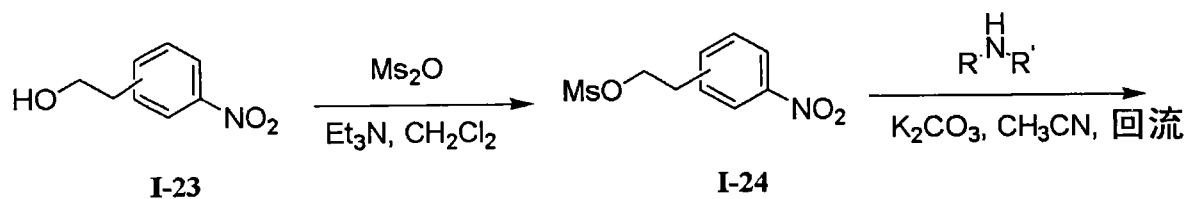
步骤 R: 中间体 22 (**I-22**) - *N*-(4-氨基苄基) 乙酰胺。



将催化量的阮内镍加入到在 100 mL THF 中的 4.0 g (21 mmol, 1.0 当量) *N*-(4-硝基苄基) 乙酰胺(**I-21**) 的溶液中。将混合物在 1 大气压氢气下室温搅拌 16 小时。混合物用 Celite® 过滤, 并用 100 mL THF 洗涤滤饼。真空除去溶剂, 得到 3.4 g (21 mmol, 100%) *N*-(4-氨基苄基) 乙酰胺(**I-22**)。

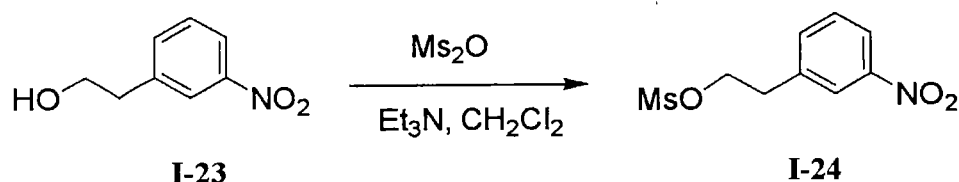
通式 **I-26** 的化合物可以由相应的硝基苄基烷基醇合成(路线 8)。对伯醇 (**I-23**) 进行甲磺酰基化, 得到 **I-24**, **I-24** 用于通过氨基(NHR(R'))的烷基化生成 **I-25**。将 **I-25** 的硝基还原, 得到 **I-26**。

路线 8:



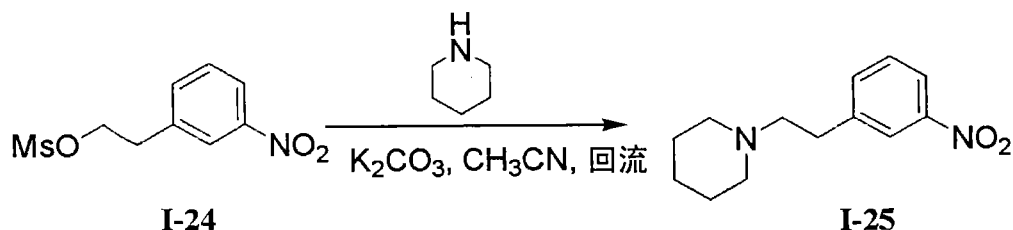
步骤 S-U 中详细但非限定性地描述了通式 **I-26** 的化合物的合成实例。

步骤 S: 中间体 24 (**I-24**) - 3-硝基苯乙基甲磺酸酯。



将 2.8 mL (20 mmol, 2.0 当量)三乙胺加入到在 20 mL 二氯甲烷中的 1.6 g (10 mmol, 1.0 当量) 2-(3-硝基苯) (**I-23**)的溶液中。加入在 10 mL 二氯甲烷中的 1.7 g (10 mmol, 1.0 当量)甲磺酸酐的溶液并将混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用饱和食盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)。真空除去溶剂,用急骤层析法对得到的残余物进行纯化,得到 2.2 g (9.0 mmol, 90%) 3-硝基苯乙基甲磺酸酯(**I-24**)。

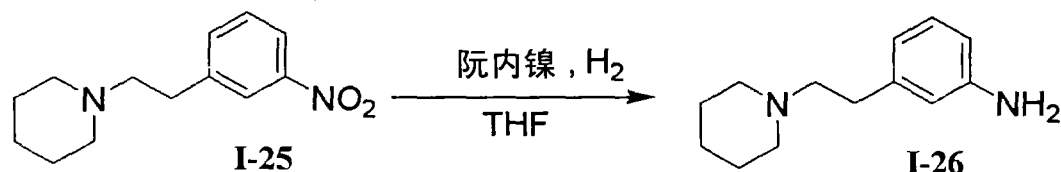
步骤 T: 中间体 25 (**I-25**) - 1-(3-硝基苯乙基)哌啶。



将 0.4 mL (4.0 mmol, 2.0 当量)哌啶加入到在 20 mL 乙腈中的 0.49 g (2.0 mmol, 1.0 当量)硝基苯乙基甲磺酸酯(**I-24**)和 0.55 g (6.0 mmol, 3.0 当量)碳酸钾的混合物中。将反应混合物搅拌回流 16 小时。将反应混合物冷却至室温,

过滤, 真空除去溶剂。得到的残留物用制备 TLC 纯化, 得到 0.35 g (1.5 mmol, 75%) 1-(3-硝基苄基)哌啶(**I-25**)。

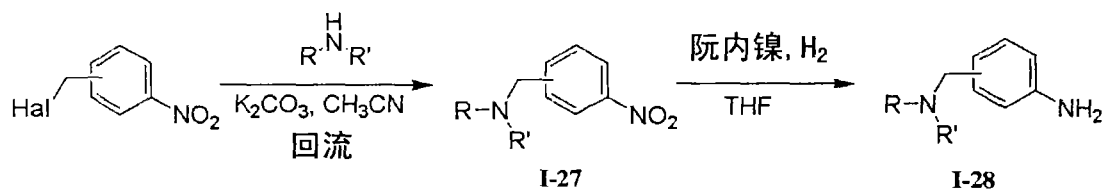
步骤 U: 中间体 26 (**I-26**) - 3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯胺。



将~30 mg 阮内镍加入到在 15 mL THF 中的 0.2 g (0.85 mmol, 1.0 当量) 1-(3-硝基苄基)哌啶(**I-25**)的溶液中。将混合物在 1 大气压的氢气下室温搅拌 16 小时。然后将混合物用 Celite® 过滤, 真空除去溶剂, 得到 3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯胺(**I-26**)。

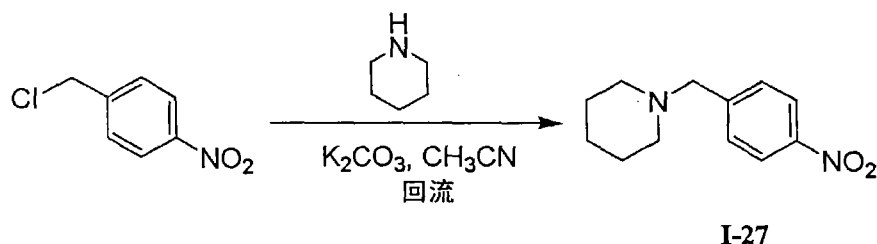
通式 **I-28** 的化合物可以由相应的卤代甲基硝基苯合成得到(路线 9)。用卤代甲基硝基苯对胺(NHR(R'))进行烷基化, 得到 **I-27**。将 **I-27** 进行硝基还原, 得到 **I-28**。

路线 9:



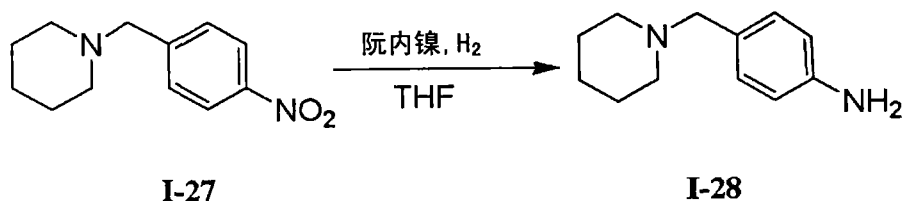
步骤 V-W 中详细但非限定性地描述了通式 **I-26** 的化合物的合成实例。

步骤 V: 中间体 27 (**I-27**) - 1-(4-硝基苄基)哌啶。



将 0.83 g (6.0 mmol, 3.0 当量)碳酸钾和 0.4 mL (4.0 mmol, 2.0 当量)哌啶加入到在 20 mL 乙腈中的 0.34 g (2.0 mmol, 1.0 当量) 1-(氯甲基)-4-硝基苯的溶液中。将反应混合物加热回流 16 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 真空除去溶剂。得到的残留物用制备 TLC 进行纯化, 得到 0.31 g (1.4 mmol, 70%) 1-(4-硝基苄基)哌啶(**I-27**)。

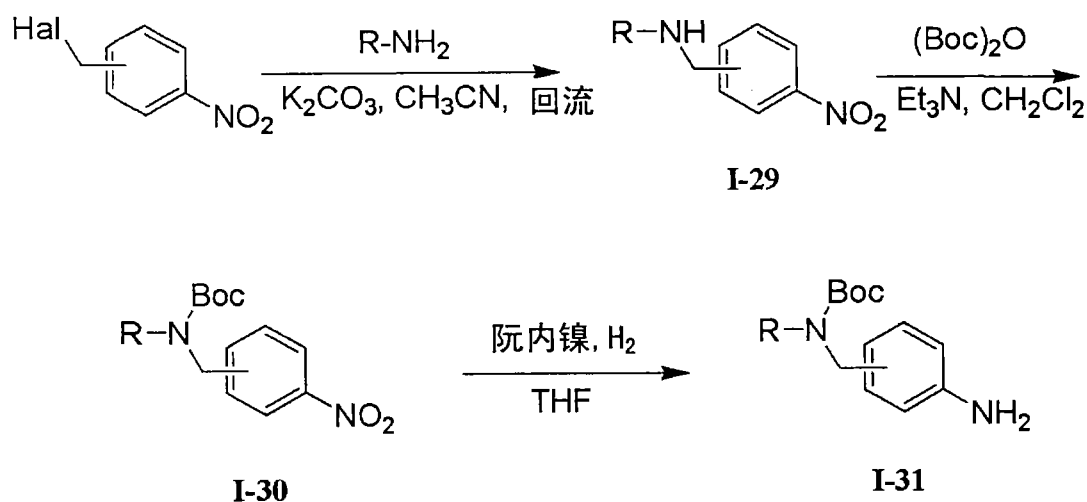
步骤 W: 中间体 28 (**I-28**) - 4-(哌啶-1-基甲基)苯胺。



将~30 mg 阮内镍加入到在 20 mL THF 中的 0.22 g (1.0 mmol, 1.0 当量) 1-(4-硝基苄基)哌啶(**I-27**)的溶液中。混合物在 1 大气压的氢气下室温搅拌 12 小时。然后混合物用 Celite[®]过滤, 真空除去溶剂, 得到 4-(哌啶-1-基甲基)苯胺(**I-28**)。

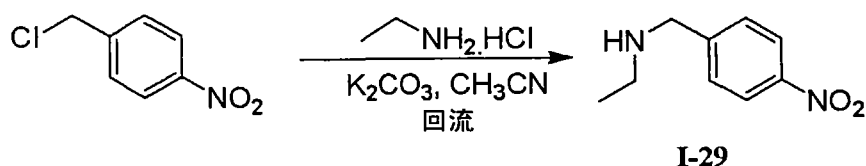
通式 **I-31** 所示的化合物可以由相应的卤代甲基硝基苯合成得到(路线 10)。用卤代甲基硝基苯对伯胺(R-NH_2)进行烷基化, 得到 **I-29**。例如用叔丁氧羰基保护基对仲氨基官能团进行保护, 得到 **I-30**。随后将 **I-30** 的硝基还原, 得到 **I-31**。

路线 10:



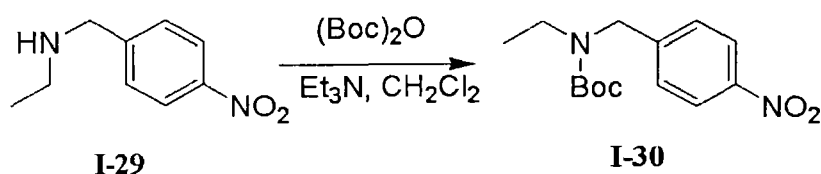
步骤 X-Z 中详细但非限定性地描述了通式 **I-31** 的化合物的合成实例。将通式 **I-31** 的化合物引入到如上所述的合成中之后, 除去叔丁氧羰基保护基, 得到式 **1** 的化合物。

步骤 X: 中间体(**I-29**) - *N*-(4-硝基苄基)乙胺。



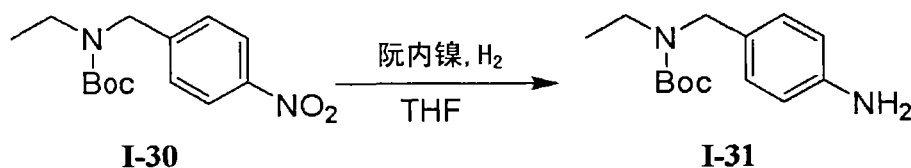
将 0.33 g (4.0 mmol, 2.0 当量) 盐酸乙胺加入到在 20 mL 乙腈中的 0.34 g (2.0 mmol, 1.0 当量) 1-(氯甲基)-4-硝基苯和 1.38 g (10 mmol, 5.0 当量) 碳酸钾的混合物中。将反应混合物加热回流 16 小时。反应混合物冷却至室温, 过滤, 真空除去溶剂, 得到 0.18 g (1.0 mmol, 50%) *N*-(4-硝基苄基)乙胺(I-29)。

步骤 Y: 中间体 30 (I-30) - 4-硝基苄基(乙基)氨基甲酸叔丁酯。



将 0.44 g (2.0 mmol, 2.0 当量) 二氨基甲酸二叔丁酯加入到在 20 mL 二氯甲烷中的 0.18 g (1.0 mmol, 1.0 当量) *N*-(4-硝基苄基)乙胺(I-29)和 0.28 mL (2.0 mmol, 2.0 当量) 三乙胺的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 16 小时。得到的混合物用 1 M NaHCO₃ 溶液和饱和食盐水洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 真空除去溶剂。得到的残留物用制备 TLC 进行纯化, 得到 0.25 g (0.9 mmol, 89%) 4-硝基苄基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-30)。

步骤 Z: 中间体 31 (I-31) 4-硝基苄基(乙基)氨基甲酸叔丁酯。



将~30 mg 阮内镍加入到在 10 mL THF 中的 0.15 g (0.53 mmol, 1.0 当量) 4-硝基苄基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-30)的溶液中。将反应混合物在 1 大气压的氢气下室温搅拌 12 小时。然后将混合物用 Celite[®] 过滤, 真空除去溶剂, 得到 4-硝基苄基(乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-31)。

解析的 HPLC 分析

方法 A: 使用 Phenomenex Luna 3u C8 50 x 4.6 mm 分析柱的 Waters Millenium 2690/996PDA 分离系统。含水乙腈基溶剂梯度包括:

0-1 min —— 等强度的 10% (0.1% TFA/乙腈); 1 min-7 min —— 线性梯度的 10 - 90% (0.1% TFA/乙腈); 7 min - 9 min —— 等强度的 90% (0.1% TFA/乙腈); 9 min - 10 min —— 线性梯度的 90 - 10% (0.1% TFA/乙腈); 10 min - 12 min —— 等强度的 10% (0.1% TFA/乙腈)。流速 = 1 mL/min。

方法 B: 使用 Phenomenex Columbus 5u C18 柱 100 x 2.00 mm 分析柱的 Waters Millenium 2690/996PDA 分离系统。含水乙腈基溶剂梯度包括:

0-0.5 min —— 等强度的 10% (0.05% TFA/乙腈); 0.5 min - 5.5 min —— 线性梯度的 10 - 90% (0.05% TFA/乙腈); 5.5 min - 7.5 min —— 等强度的 90% (0.05% TFA/乙腈); 7.5 min - 8 min —— 线性梯度的 90 - 10% (0.05% TFA/乙腈); 8 min - 10 min —— 等强度的 10% (0.05% TFA/乙腈)。流速 = 0.4 mL/min。

方法 C: 使用 Phenomenex Luna 3u C8 50 x 4.6 mm 分析柱的 Waters Millenium 2695/996PDA 分离系统。含水乙腈基溶剂梯度包括:

0 - 1 min —— 等强度的 10% (0.1% TFA/乙腈); 1 min - 8 min —— 线性梯度的 10 - 90% (0.1% TFA/乙腈); 8 min - 9 min —— 等强度的 90% (0.1% TFA/乙腈); 9 min - 12 min —— 等强度的 10% (0.1% TFA/乙腈)。流速 = 1.1 mL/min。

质谱

使用 Thermo-electron LCQ classic 或 Applied Biosciences PE Sciex APII 50ex 进行质谱。使用 Waters Millenium 2690/996PDA 联动 Thermo-electron LCQ classic 进行液质色谱。

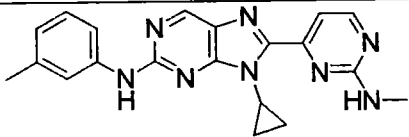
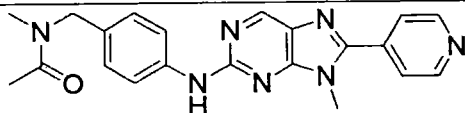
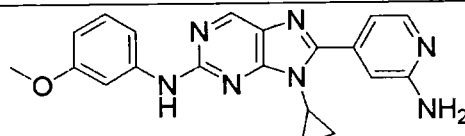
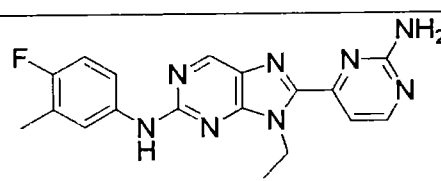
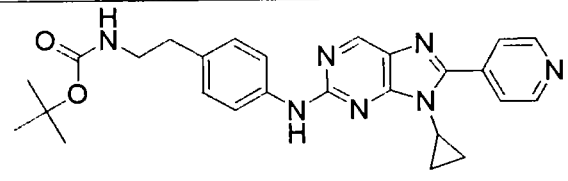
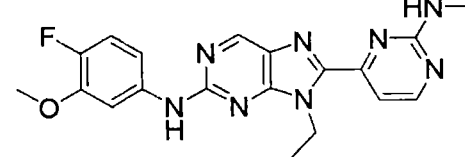
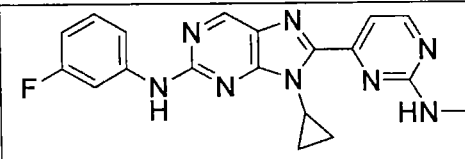
NMR 谱

使用 Varian 300 MHz Gemini 2000、Bruker 300 MHz AVANCE 300 或 Bruker 400 MHz AVANCE¹¹ 400 进行 ¹H NMR 谱。

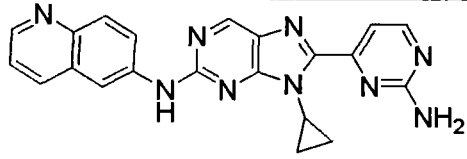
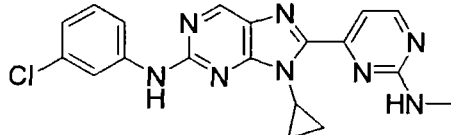
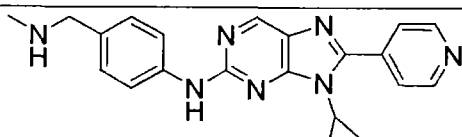
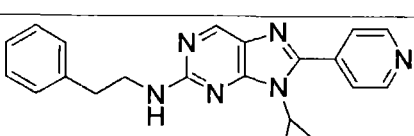
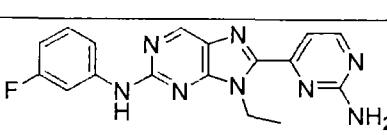
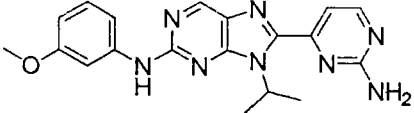
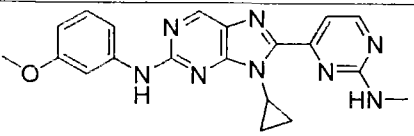
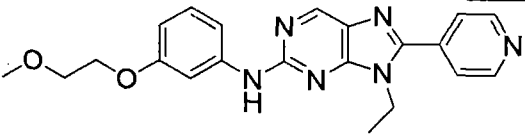
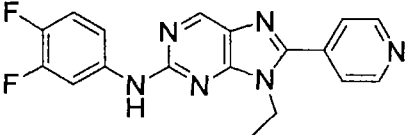
实施例

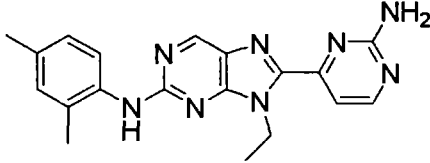
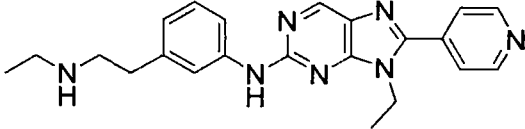
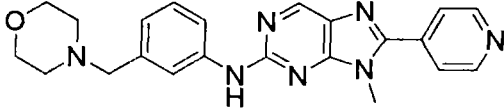
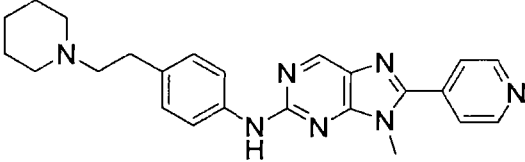
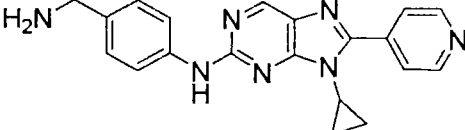
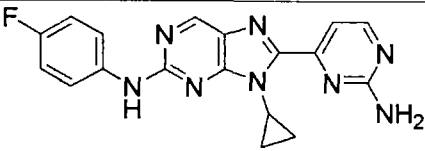
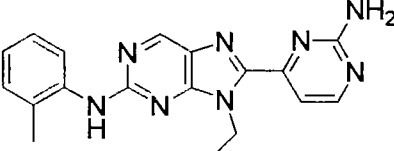
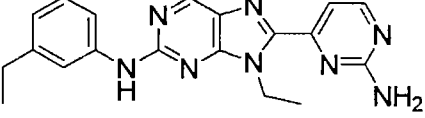
代表性的种类列于表 1 中。化合物显示对 Mnk2 的 IC₅₀ 值 ≤ 10 μM。

表 1

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
1		5.53 分钟/ 方法A	373.3
2		3.72 分钟/ 方法A	388.2
3		4.77 分钟/ 方法A	374.2
4		5.72 分钟/ 方法B	365.3
5		5.38 分钟/ 方法A	472.1
6		5.58 分钟/ 方法A	395.2
7		5.54 分钟/ 方法A	377.4

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
8		4.02 分钟/ 方法A	402.2
9		5.93 分钟/ 方法B	361.2
10		1.77 分钟/ 方法B	415.2
11		5.74 分钟/ 方法A	413.2
12		3.65 分钟/ 方法A	446.2
13		1.19 分钟/ 方法B	401.2
14		4.52 分钟/ 方法B	428.3
15		2.20 分钟/ 方法A	358.2
16		5.57 分钟/ 方法A	391.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 _{m/z} ([M+H] ⁺)
17		4.16 分钟/ 方法B	396.3
18		5.77 分钟/ 方法A	393.2
19		2.90 分钟/ 方法A	372.2
20		4.80 分钟/ 方法A	357.3
21		5.37 分钟/ 方法A	351.2
22		5.28 分钟/ 方法A	377.1
23		5.23 分钟/ 方法A	389.2
24		4.61 分钟/ 方法A	391.2
25		5.26 分钟/ 方法A	353.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
26		5.76 分钟/ 方法B	361.2
27		4.11 分钟/ 方法B	388.3
28		2.37 分钟/ 方法B	402.1
29		4.11 分钟/ 方法B	414.2
30		3.24 分钟/ 方法A	358.2
31		5.16 分钟/ 方法A	363.3
32		5.47 分钟/ 方法B	347.1
33		5.60 分钟/ 方法A	361.3

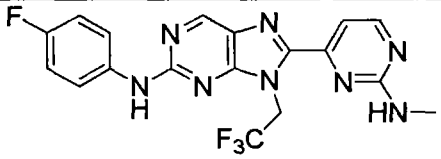
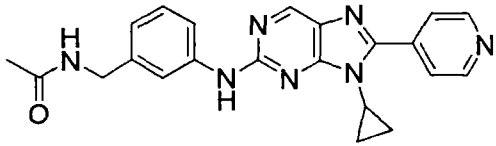
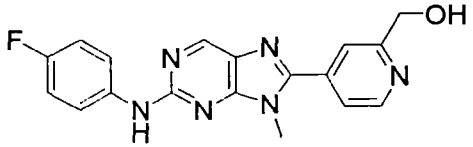
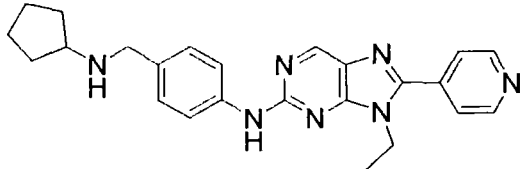
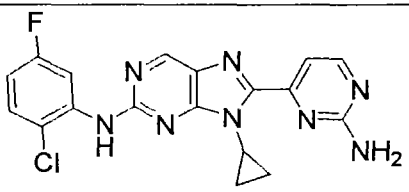
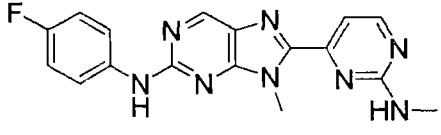
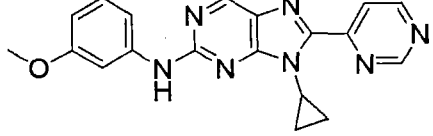
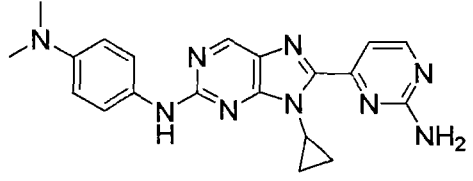
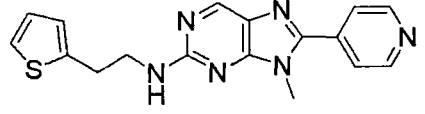
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
34		5.74 分钟/ 方法B	396.3
35		5.89 分钟/ 方法A	405.2
36		2.78 分钟/ 方法A	346.2
37		5.42 分钟/ 方法A	345.3
38		6.42 分钟/ 方法A	362.1
39		3.81 分钟/ 方法B	400.2
40		1.83 分钟/ 方法A	396.2
41		3.77 分钟/ 方法B	388.3
42		5.02 分钟/ 方法A	375.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
43		3.85 分钟/ 方法A	444.2
44		2.01 分钟/ 方法A	346.2
45		5.28 分钟/ 方法A	360.3
46		5.72 分钟/ 方法B	347.3
47		4.06 分钟/ 方法C	389.2
48		1.23 分钟/ 方法B	400.2
49		4.90 分钟/ 方法A	335.2
50		5.59 分钟/ 方法B	365.3
51		3.71 分钟/ 方法B	400.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
52		1.30 分钟/ 方法A	332.1
53		5.05 分钟/ 方法C	347.3
54		4.73 分钟/ 方法A	357.3
55		3.54 分钟/ 方法A	388.2
56		3.45 分钟/ 方法A	374.2
57		2.17 分钟/ 方法A	332.3
58		4.78 分钟/ 方法A	379.1
59		4.82 分钟/ 方法A	350.2
60		3.44 分钟/ 方法A	404.1

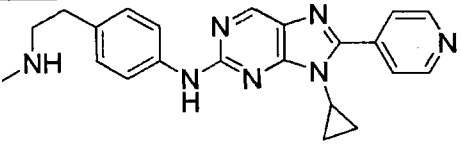
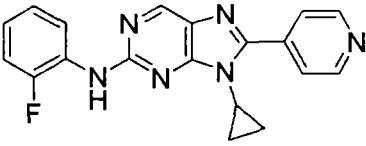
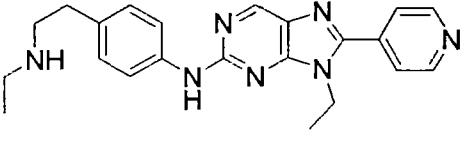
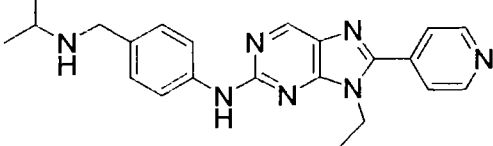
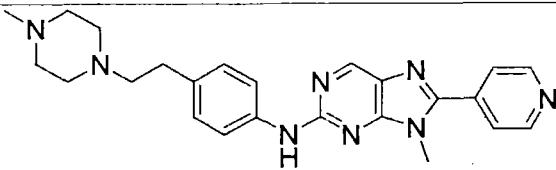
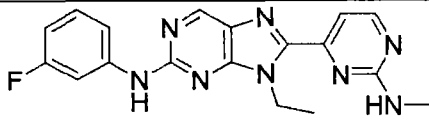
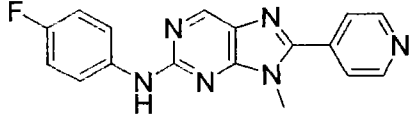
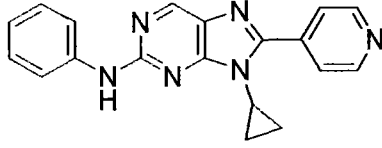
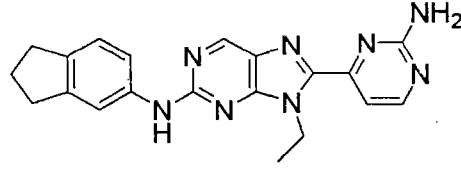
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
61		3.94 分钟/ 方法B	400.1
62		6.03 分钟/ 方法B	369.2
63		3.76 分钟/ 方法B	388.2
64		5.25 分钟/ 方法A	359.2
65		6.00 分钟/ 方法B	369.2
66		3.54 分钟/ 方法A	458.2
67		5.71 分钟/ 方法B	369.2
68		5.86 分钟/ 方法B	369.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
69		4.99 分钟/ 方法A	337.3
70		5.25 分钟/ 方法A	458.1
71		4.44 分钟/ 方法B	389.2
72		4.16 分钟/ 方法B	414.2
73		3.03 分钟/ 方法A	360.1
74		2.68 分钟/ 方法B	374.2
75		5.29 分钟/ 方法A	359.3
76		3.58 分钟/ 方法A	388.3
77		5.89 分钟/ 方法B	361.3

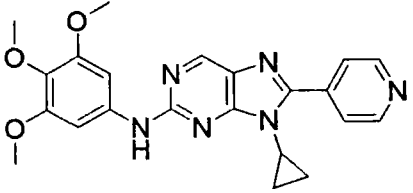
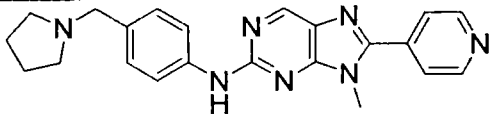
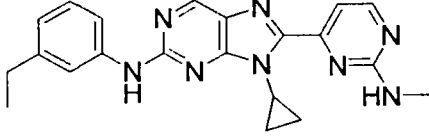
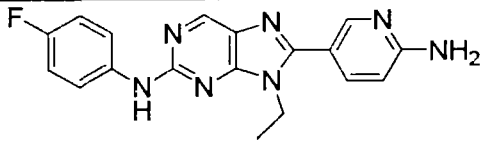
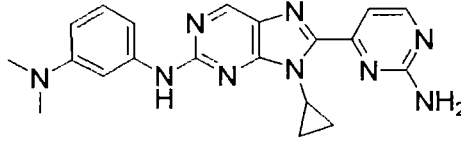
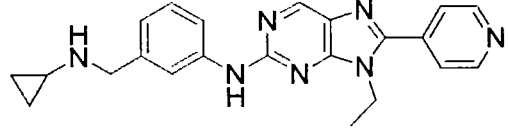
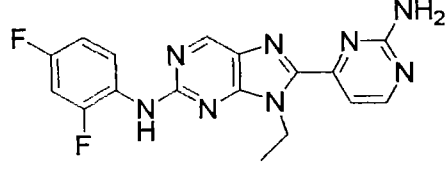
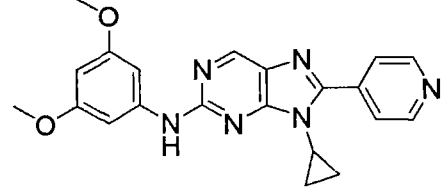
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
78		6.24 分钟/ 方法A	419.2
79		3.79 分钟/ 方法A	400.2
80		4.49 分钟/ 方法A	351.2
81		4.33 分钟/ 方法B	414.2
82		6.18 分钟/ 方法B	397.2
83		5.30 分钟/ 方法A	351.3
84		5.24 分钟/ 方法A	360.2
85		3.93 分钟/ 方法B	388.3
86		4.04 分钟/ 方法B	337.1

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
87		5.62 分钟/ 方法B	361.1
88		4.45 分钟/ 方法A	375.3
89		5.77 分钟/ 方法A	373.2
90		5.92 分钟/ 方法A	375.3
91		3.90 分钟/ 方法B	374.2
92		1.38 分钟/ 方法B	416.2
93		6.47 分钟/ 方法A	363.2
94		5.87 分钟/ 方法A	365.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
95		5.85 分钟/ 方法B	365.3
96		1.04 分钟/ 方法B	415.2
97		5.90 分钟/ 方法B	361.3
98		1.11 分钟/ 方法B	402.3
99		1.47 分钟/ 方法B	374.2
100		4.90 分钟/ 方法A	380.2
101		5.69 分钟/ 方法A	367.2
102		3.92 分钟/ 方法A	402.3
103		6.07 分钟/ 方法B	397.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
104		3.16 分钟/ 方法A	386.2
105		4.88 分钟/ 方法A	347.2
106		3.82 分钟/ 方法B	388.2
107		4.06 分钟/ 方法B	388.2
108		1.10 分钟/ 方法B	429.2
109		5.71 分钟/ 方法A	365.3
110		4.62 分钟/ 方法A	321.3
111		4.67 分钟/ 方法A	329.2
112		5.97 分钟/ 方法B	373.3

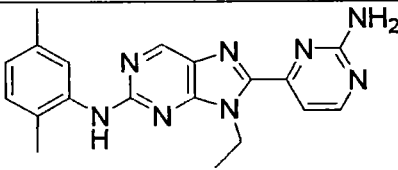
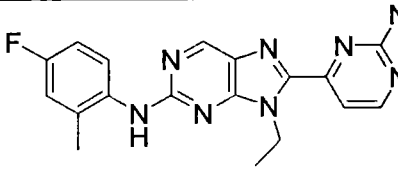
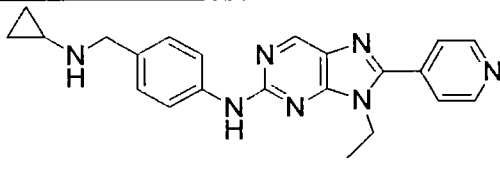
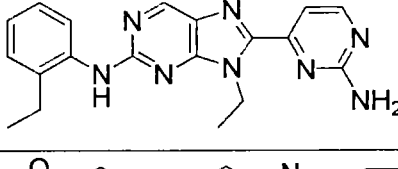
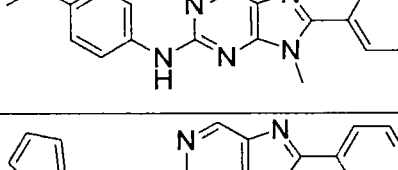
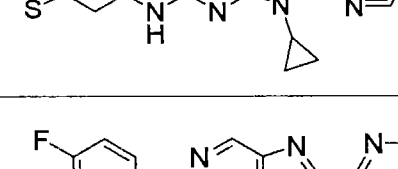
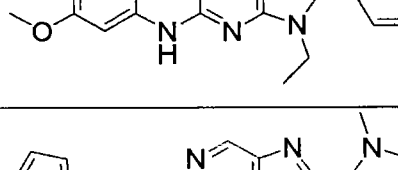
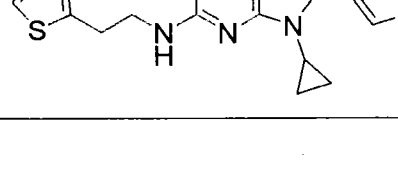
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
113		4.36 分钟/ 方法A	391.2
114		2.37 分钟/ 方法A	346.1
115		4.39 分钟/ 方法B	414.2
116		1.00 分钟/ 方法A	360.1
117		3.44 分钟/ 方法A	359.2
118		4.41 分钟/ 方法B	428.3
119		0.95 分钟/ 方法B	415.2
120		4.53 分钟/ 方法B	375.2
121		5.40 分钟/ 方法A	377.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
122		4.25 分钟/ 方法C	419.2
123		1.11 分钟/ 方法B	386.2
124		5.82 分钟/ 方法A	387.3
125		4.54 分钟/ 方法A	350.2
126		4.17 分钟/ 方法B	388.3
127		3.95 分钟/ 方法B	386.2
128		5.75 分钟/ 方法B	369.2
129		4.65 分钟/ 方法C	389.2

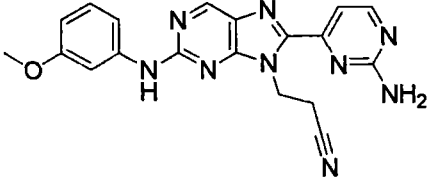
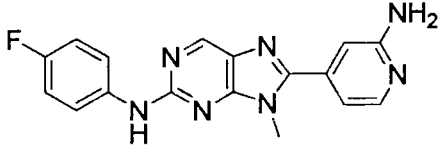
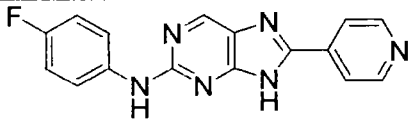
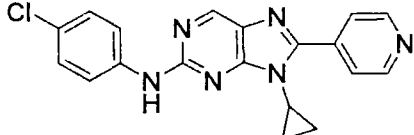
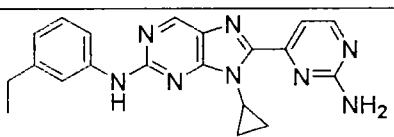
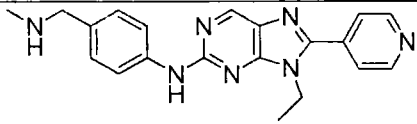
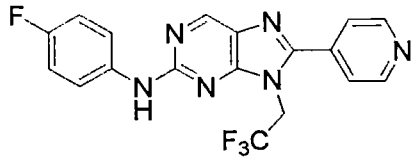
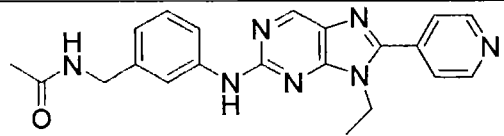
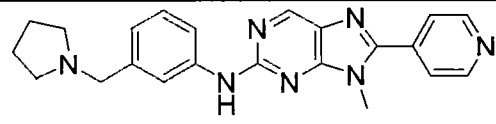
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
130		3.84 分钟/ 方法A	414.2
131		4.13 分钟/ 方法A	416.3
132		3.07 分钟/ 方法A	374.2
133		3.59 分钟/ 方法A	444.2
134		4.10 分钟/ 方法A	377.3
135		6.72 分钟/ 方法A	395.1
136		4.96 分钟/ 方法A	376.5
137		3.12 分钟/ 方法A	374.2
138		3.15 分钟/ 方法A	446.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
139		5.18 分钟/ 方法A	368.3
140		6.13 分钟/ 方法B	367.2
141		4.08 分钟/ 方法B	400.2
142		4.98 分钟/ 方法A	360.3
143		3.99 分钟/ 方法A	414.2
144		3.63 分钟/ 方法A	363.2
145		5.10 分钟/ 方法A	389.2
146		4.18 分钟/ 方法A	428.3
147		5.70 分钟/ 方法A	369.1

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
148		5.23 分钟/ 方法A	369.3
149		5.86 分钟/ 方法B	365.3
150		5.85 分钟/ 方法B	367.3
151		5.73 分钟/ 方法A	397.2
152		1.13 分钟/ 方法B	429.2
153		3.86 分钟/ 方法B	388.2
154		3.94 分钟/ 方法B	396.3
155		3.37 分钟/ 方法A	404.3
156		6.47 分钟/ 方法A	393.2

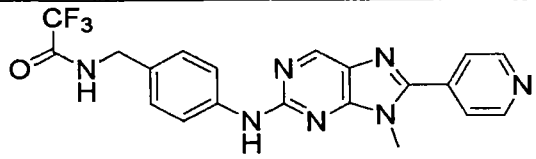
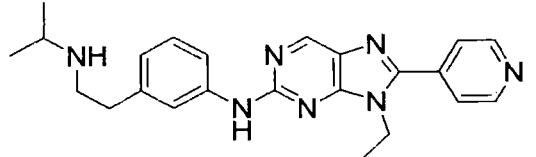
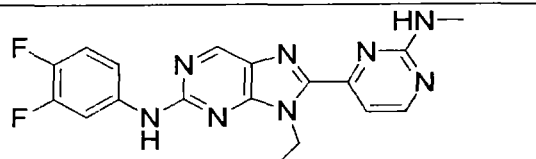
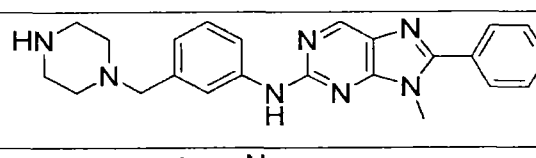
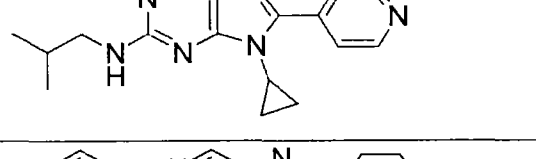
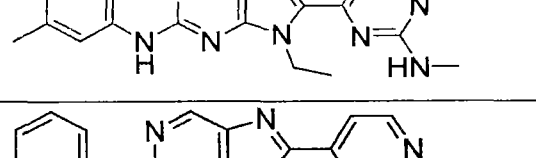
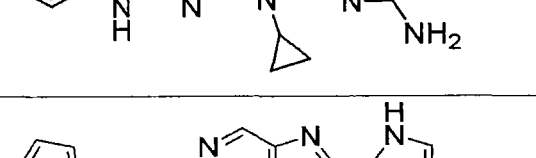
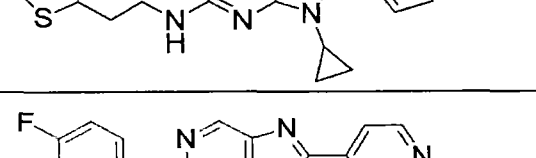
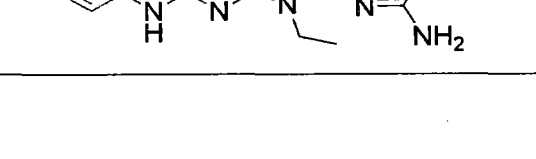
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
157		5.77 分钟/ 方法B	361.1
158		5.44 分钟/ 方法B	365.3
159		1.52 分钟/ 方法B	386.3
160		5.90 分钟/ 方法B	361.3
161		4.00 分钟/ 方法B	333.2
162		5.34 分钟/ 方法A	364.1
163		5.29 分钟/ 方法A	381.2
164		4.30 分钟/ 方法A	366.2

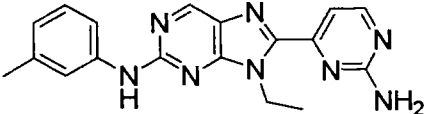
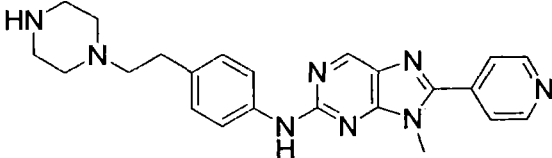
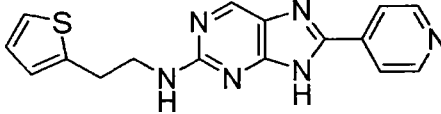
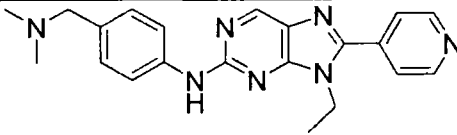
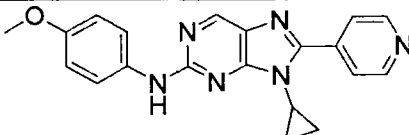
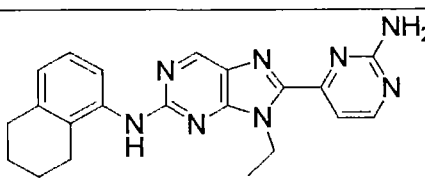
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
165		4.35 分钟/ 方法C	373.3
166		3.21 分钟/ 方法A	404.2
167		4.46 分钟/ 方法A	386.2
168		4.98 分钟/ 方法A	365.3
169		5.95 分钟/ 方法B	373.3
170		2.87 分钟/ 方法A	400.2
171		5.52 分钟/ 方法A	365.2
172		4.08 分钟/ 方法B	402.2
173		5.91 分钟/ 方法B	397.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
174		4.89 分钟/ 方法A	388.2
175		4.65 分钟/ 方法A	336.3
176		4.42 分钟/ 方法A	307.2
177		4.61 分钟/ 方法B	363.2
178		5.56 分钟/ 方法A	373.3
179		3.28 分钟/ 方法A	360.2
180		5.56 分钟/ 方法A	389.3
181		3.77 分钟/ 方法A	388.3
182		1.50 分钟/ 方法B	386.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
183		5.73 分钟/ 方法B	365.3
184		5.84 分钟/ 方法A	397.1
185		6.02 分钟/ 方法B	397.2
186		1.62 分钟/ 方法B	416.2
187		4.69 分钟/ 方法B	359.2
188		7.14 分钟/ 方法A	379.2
189		4.54 分钟/ 方法C	359.2
190		4.54 分钟/ 方法B	387.2

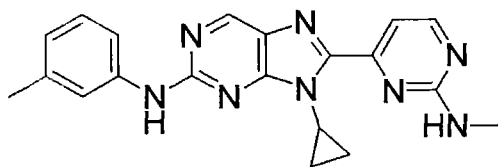
实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
191		5.87 分钟/ 方法A	393.2
192		6.01 分钟/ 方法B	397.2
193		2.49 分钟/ 方法A	372.1
194		4.39 分钟/ 方法A	321.2
195		5.37 分钟/ 方法A	363.3
196		4.60 分钟/ 方法A	363.3
197		4.81 分钟/ 方法A	344.3
198		5.77 分钟/ 方法A	379.2
199		3.13 分钟/ 方法A	346.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值m/z ([M+H] ⁺)
200		4.61 分钟/ 方法A	428.2
201		4.23 分钟/ 方法B	402.3
202		5.89 分钟/ 方法A	383.3
203		1.62 分钟/ 方法B	401.2
204		4.13 分钟/ 方法A	309.4
205		5.60 分钟/ 方法A	361.3
206		4.98 分钟/ 方法A	345.2
207		5.68 分钟/ 方法A	351.1
208		5.22 分钟/ 方法A	351.2

实施例	结构	Hplc (分钟/方法)	测量值 m/z ([M+H] ⁺)
209		5.28 分钟/ 方法A	347.3
210		1.08 分钟/ 方法B	415.2
211		4.60 分钟/ 方法A	323.2
212		1.14 分钟/ 方法B	374.2
213		4.48 分钟/ 方法C	359.2
214		6.02 分钟/ 方法B	387.3

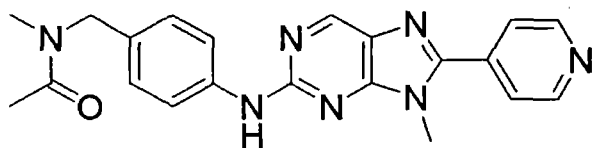
NMR 分析

9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-间甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺



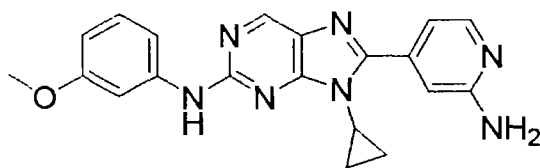
(δ_H , 300 MHz, CD₃OD) 1.39 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.96 (s, 1H); m/z (ESI) 373.3 [M+H]⁺.

N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺



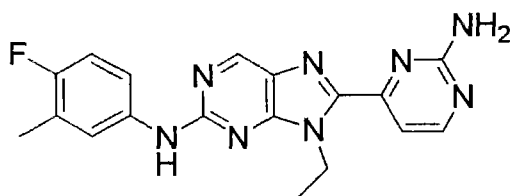
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体) [2.18 (s) & 2.20 (s), 3H, 旋转异构体], [2.94 (s) & 3.02 (s), 3H, 旋转异构体], [4.05 (s) & 4.05 (s), 3H, 旋转异构体], [4.57 (s) & 4.61 (s), 2H, 旋转异构体], 7.24 (m, 2H), [7.79 (d) & 7.85 (d), 2H, 旋转异构体], 8.39 (m, 2H), [8.87 (s) & 8.89 (s), 1H, 旋转异构体], 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



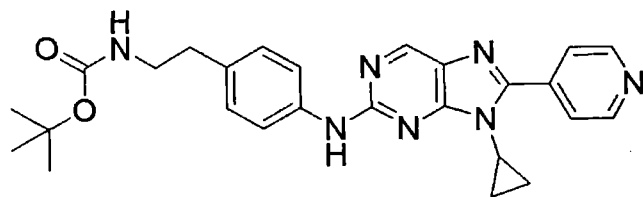
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.23 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.76 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



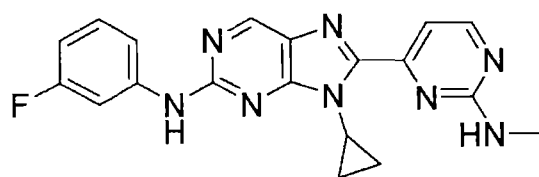
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.40 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.78 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.20 (bs, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.90 (s, 1H); m/z (ESI) 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯



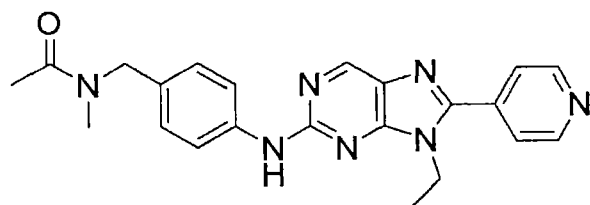
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.01 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 2.78 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.72 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.37 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.86 (d, 2H); m/z (ESI) 472.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(3-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



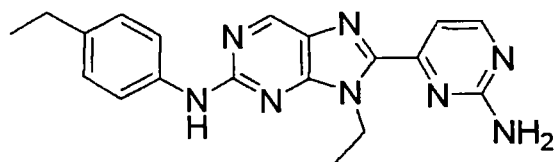
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.21 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.86 (s, 1H); m/z (ESI) 377.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(9-乙基-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺



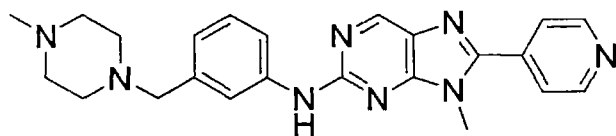
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体) 1.54 (t, 3H), [2.18 (s) & 2.20 (s), 3H, 旋转异构体], [2.94 (s) & 3.02 (s), 3H, 旋转异构体], 3.50 (m, 2H), [4.57 (s) & 4.61 (s), 2H, 旋转异构体], 7.25 (m, 2H), [7.79 (d) & 7.85 (d), 2H, 旋转异构体], 8.27 (m, 2H), [8.88 (s) & 8.89 (s), 1H, 旋转异构体], 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



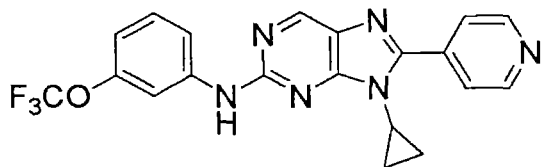
(δ_{H} , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.16 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.56 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 6.95 (bs, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); m/z (ESI) 361.2 $[M+H]^+$.

9-甲基-N-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



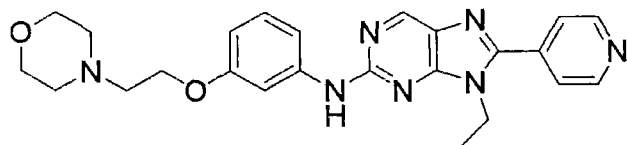
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.93 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 415.2 $[M+H]^+$.

9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-N-(3-(三氟甲氧基)苯基)-9H-嘌呤-2-胺



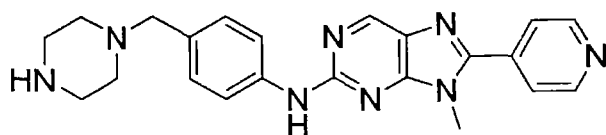
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.01 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.87 (m, 3H); m/z (ESI) 413.2 $[M+H]^+$.

9-乙基-N-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



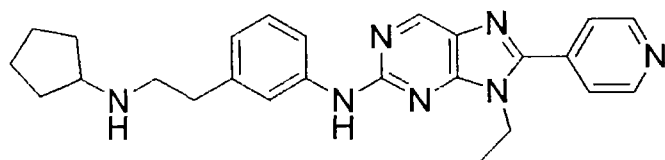
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.55 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.94 (d, 2H); m/z (ESI) 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-*N*-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



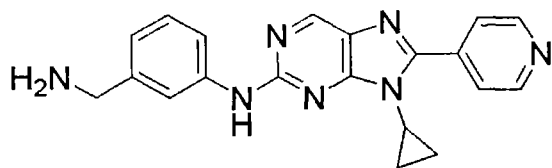
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.61 (m, 8H), 4.12 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.43 (d, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.00 (bs, 2H); m/z (ESI) 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



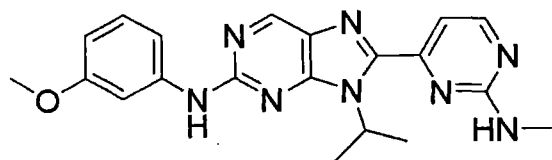
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.52 (t, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.59 (m, 1H), 4.51 (q, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.92 (d, 2H); m/z (ESI) 428.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



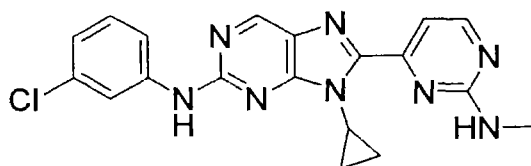
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.06 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.95 (d, 2H); m/z (ESI) 358.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-8-(2-(甲基氨基)吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



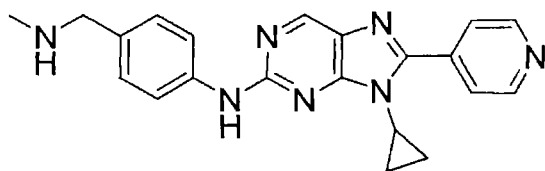
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.97 (d, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.20 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.99 (s, 1H); m/z (ESI) 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-氯苯基)-9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



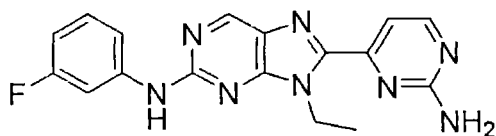
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.33 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 9.02 (s, 1H); m/z (ESI) 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



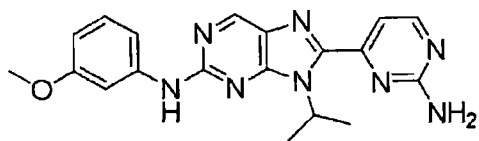
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.05 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.54 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



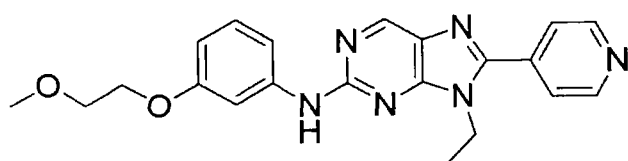
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.42 (t, 3H), 4.84 (q, 2H), 6.62 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.82 (s, 1H); m/z (ESI) 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-异丙基-N-(3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-2-胺



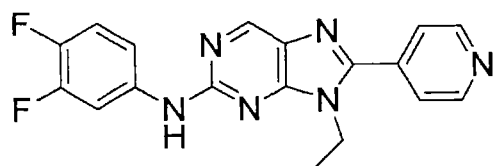
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.96 (m, 6H), 3.99 (s, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 9.01 (s, 1H) m/z (ESI) 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



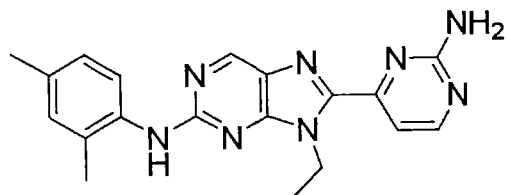
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.54 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.91 (d, 2H); m/z (ESI) 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺

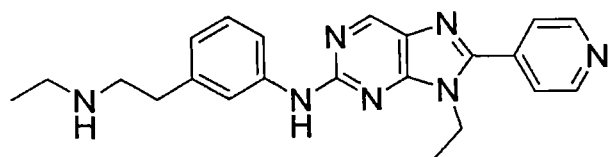


(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.56 (t, 3H), 4.51 (q, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.94 (b, 2H); m/z (ESI) 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

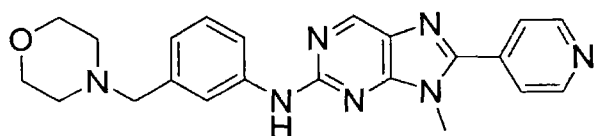
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(2,4-二甲基苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺



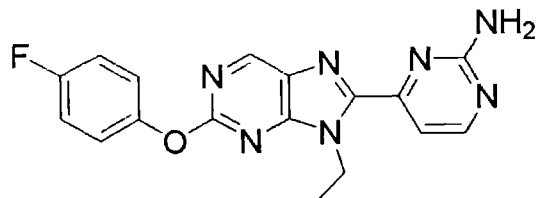
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.30 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.67 (q, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); m/z (ESI) 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(3-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

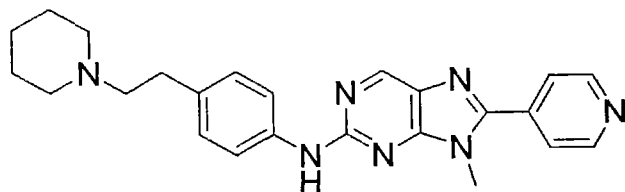
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.29 (t, 3H), 1.53 (t, 3H), 3.04 (t, 2H), 3.07 (q, 2H), 3.26 (t, 2H), 4.48 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.92 (m, 2H); m/z (ESI) 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-*N*-(3-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.30 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.96 (bd, 2H); m/z (ESI) 402.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

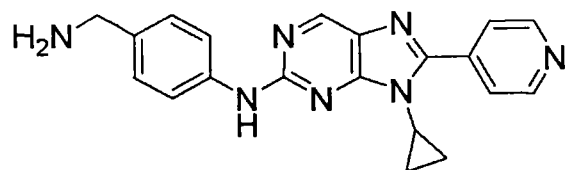
4-(9-乙基-2-(4-氟苯氧基)-9*H*-嘌呤-8-基)嘧啶-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.42 (t, 3H), 4.80 (q, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 9.02 (s, 1H); m/z (ESI) 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

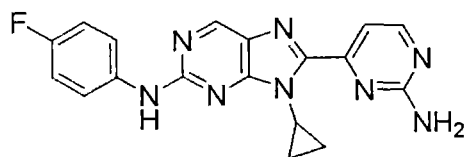
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.55 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.88 (m, 2H); m/z (ESI) 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



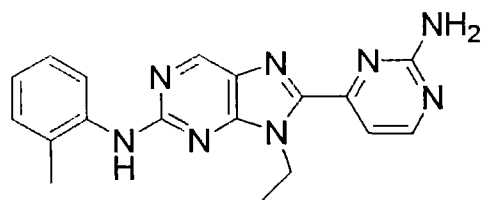
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.04 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 358.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-N-(4-氟苯基)-9H-嘌呤-2-胺



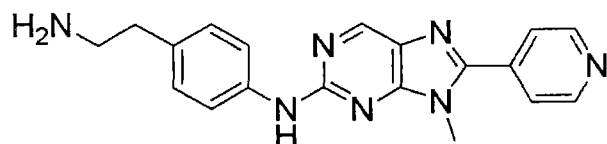
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.30 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.99 (s, 1H); m/z (ESI) 363.3 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-邻甲苯基-9H-嘌呤-2-胺



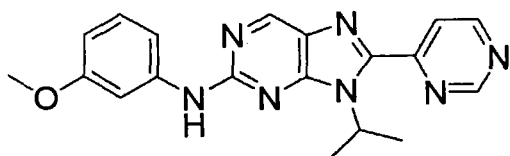
(δ_H , 300 MHz, d_6DMSO) 1.42 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 6.89 (bs, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); m/z (ESI) 347.1 $[M+H]^+$.

N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



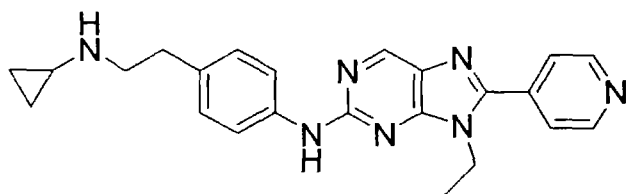
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 2.97 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.92 (d, 2H); m/z (ESI) 346.2 $[M+H]^+$.

9-异丙基-N-(3-甲氧基苯基)-8-(嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



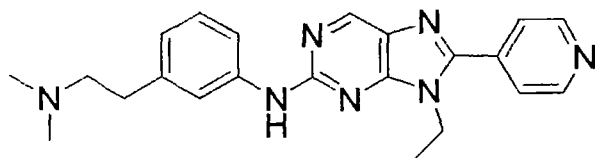
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.74 (d, 6H), 3.76 (s, 3H), 5.95 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 9.23 (s, 1H); m/z (ESI) 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



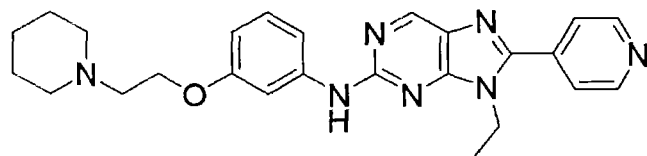
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 0.93 (m, 4H), 1.53 (t, 3H), 2.80 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



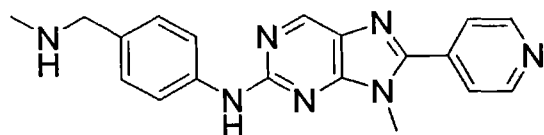
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.52 (t, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.80 (m, 3H); m/z (ESI) 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-N-(3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



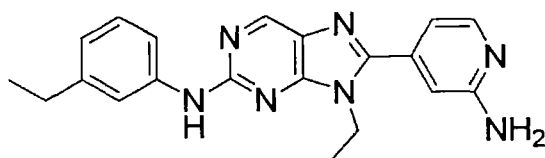
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.55 (t, 3H), 1.90 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 4.42 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.88 (m, 3H); m/z (ESI) 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-N-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



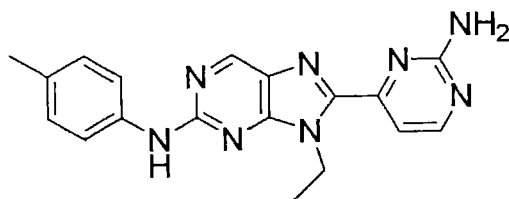
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.73 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.96 (d, 2H); m/z (ESI) 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



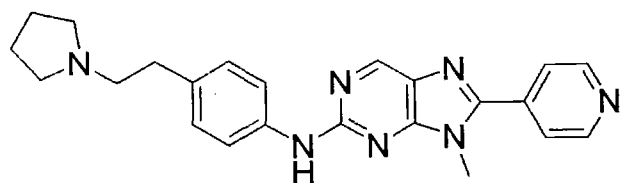
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.20 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 2.58 (q, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.76 (s, 1H); m/z (ESI) 360.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-对甲苯基-9*H*-嘌呤-2-胺



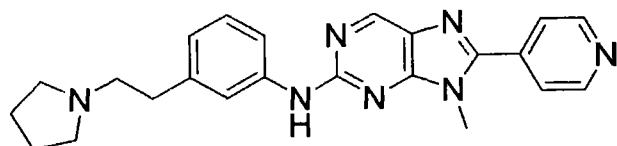
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.38 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.79 (q, 2H), 6.91 (bs, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); m/z (ESI) 347.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



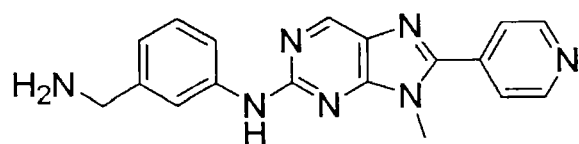
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.01 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.69 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.84 (m, 3H); m/z (ESI) 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(3-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



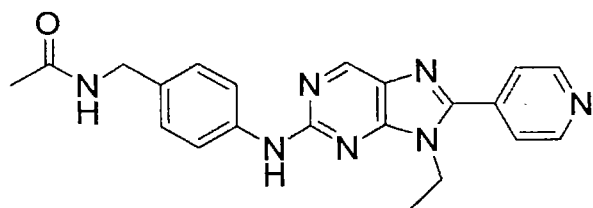
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.03 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.18 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.89 (m, 2H); m/z (ESI) 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



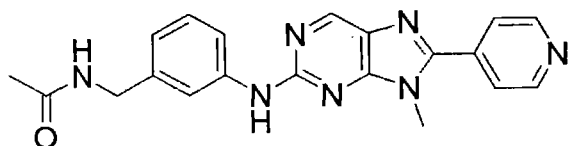
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 4.08 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.46 (d, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.98 (d, 2H); m/z (ESI) 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺



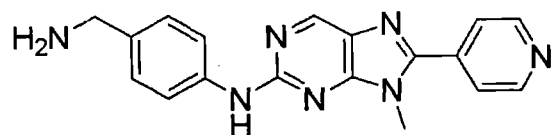
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.92 (d, 2H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺



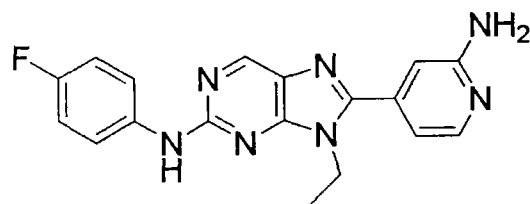
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



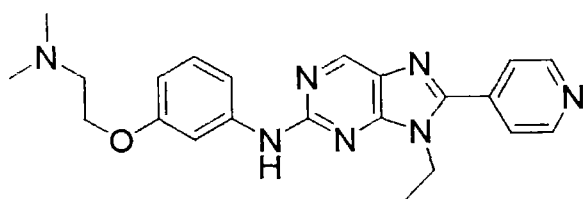
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 4.05 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.91 (m, 3H); m/z (ESI) 332.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



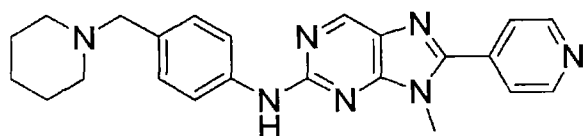
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.68 (t, 3H), 4.59 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.99 (s, 1H); m/z (ESI) 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



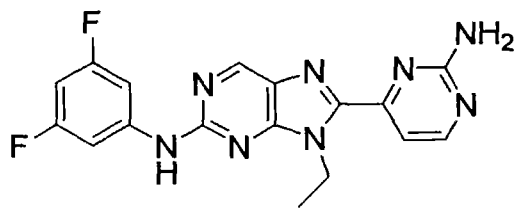
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.45 (t, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.63 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 404.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-*N*-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



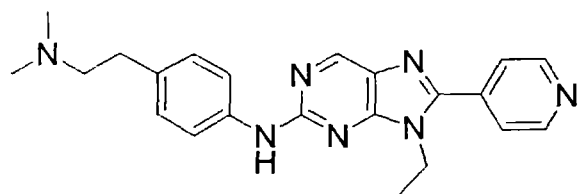
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.51 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.78 (d, 2H), 8.82 (s, 1H); m/z (ESI) 400.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



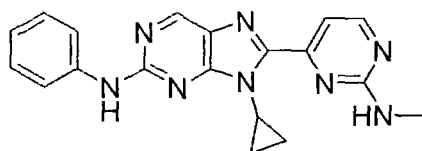
(δ_{H} , 400 MHz, $d_6\text{DMSO}$) 1.42 (t, 3H), 4.83 (q, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.98 (bs, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); m/z (ESI) 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



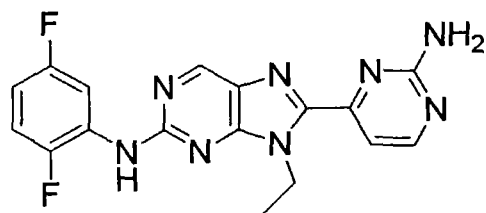
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 2.90 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.91 (s, 2H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-*N*-苯基-9*H*-嘌呤-2-胺



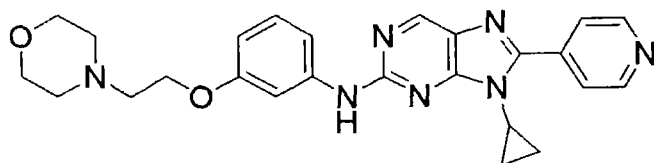
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.10 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.76 (s, 1H); m/z (ESI) 359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



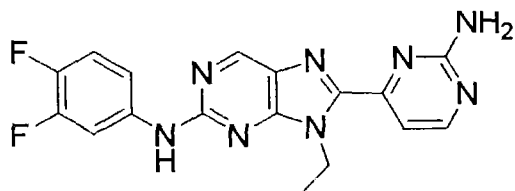
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.50 (t, 3H), 4.94 (q, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 369.2 $[M+H]^+$.

9-环丙基-N-(3-(2-吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



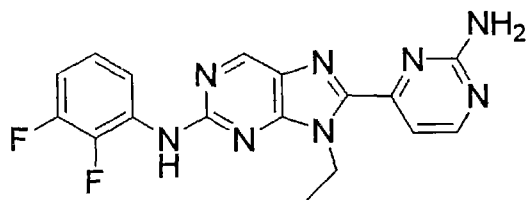
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.06 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.95 (d, 2H); m/z (ESI) 458.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺

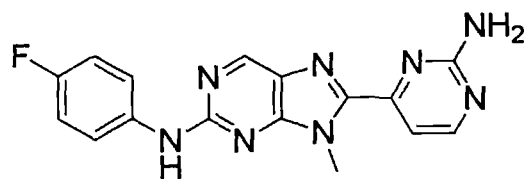


(δ_H , 400 MHz, d_6DMSO) 1.42 (t, 3H), 4.81 (q, 2H), 6.93 (bs, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.04 (s, 1H); m/z (ESI) 369.2 $[M+H]^+$.

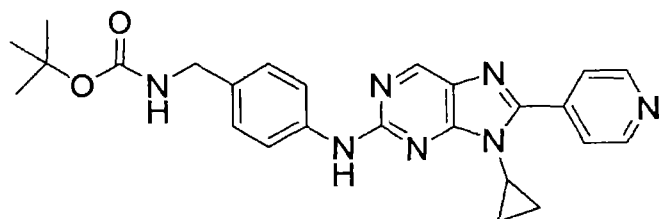
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(2,3-二氟苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺



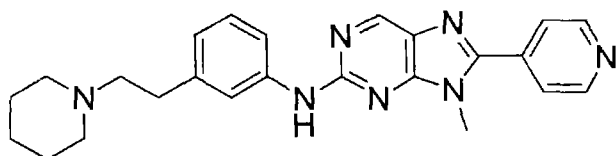
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.51 (t, 3H), 4.89 (q, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.84 (s, 1H); m/z (ESI) 369.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺

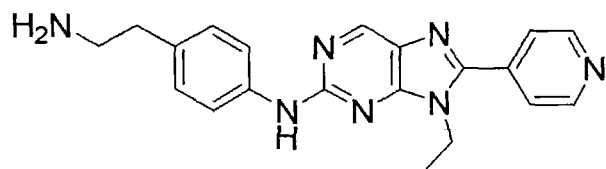
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 4.24 (s, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.87 (s, 1H); m/z (ESI) 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基氨基甲酸叔丁酯

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.02 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 3.73 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.90 (d, 2H); m/z (ESI) 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

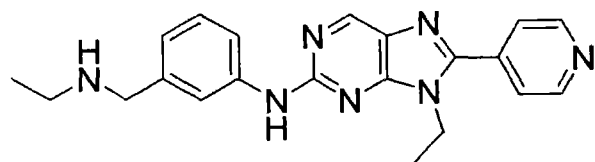
9-甲基-*N*-(3-(2-(哌啶-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.52 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.87 (d, 2H); m/z (ESI) 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

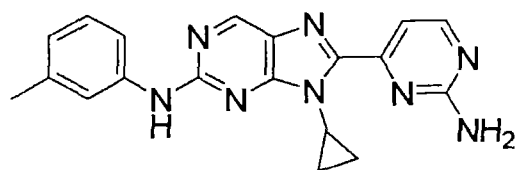
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.42 (t, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.92 (d, 2H), 8.74 (m, 3H); m/z (ESI) 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(3-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



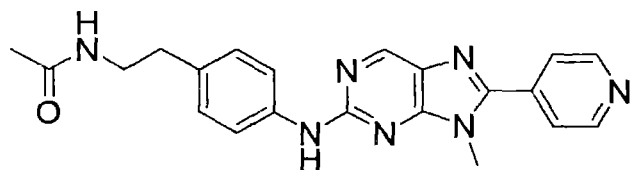
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.28 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.44 (q, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.85 (m, 4H), 8.80 (m, 3H); m/z (ESI) 374.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-N-间甲苯基-9H-嘌呤-2-胺



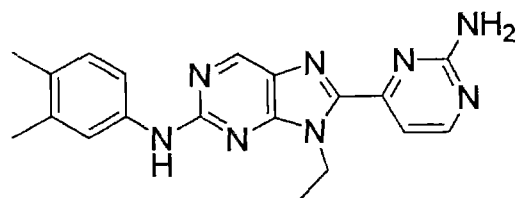
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.34 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.96 (m, 1H); m/z (ESI) 359.3 $[M+H]^+$.

N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)乙酰胺



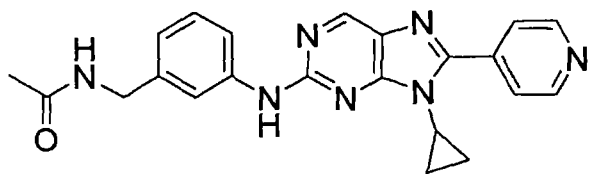
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.93 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.22 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.9 (d, 2H); m/z (ESI) 388.3 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3,4-二甲基苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺



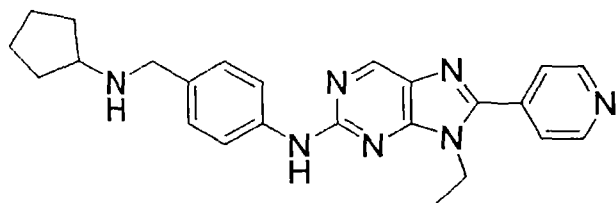
(δ_H , 300 MHz, d_6DMSO) 1.42 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.69 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.10 (bs, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.69 (s, 1H); m/z (ESI) 361.3 $[M+H]^+$.

N-(3-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺



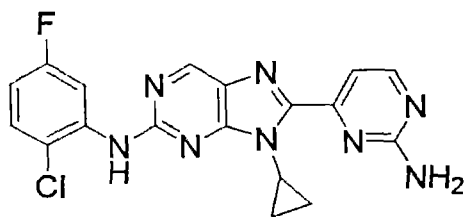
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.06 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.94 (d, 2H); m/z (ESI) 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-((环戊基氨基)甲基)苄基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



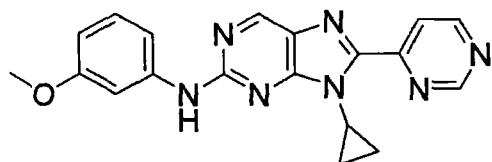
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.51 (t, 3H), 1.75 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.96 (m, 4H), 8.84 (m, 3H); m/z (ESI) 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-5-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺



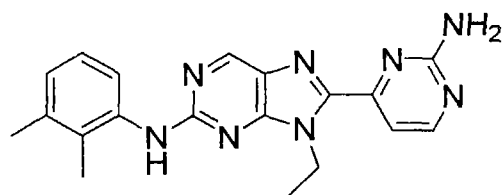
(δ_{H} , 300 MHz, d_6DMSO) 1.08 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); m/z (ESI) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(3-甲氧基苄基)-8-(嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



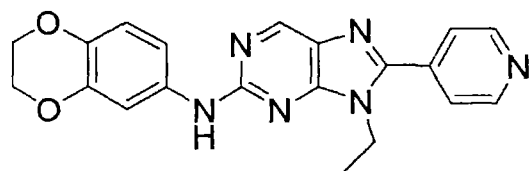
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl_3) 1.11 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 6.78 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.06 (m, 1H), 9.46 (m, 1H), 10.97 (s, 1H); m/z (ESI) 360.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(2,3-二甲基苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺



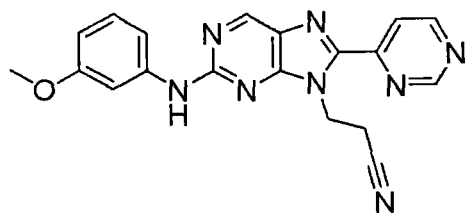
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.32 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.69 (q, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



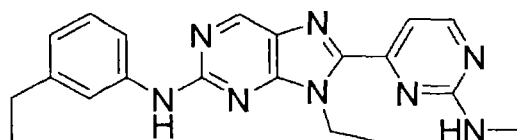
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.51(t, 3H), 4.25 (m, 4H), 4.45 (q, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.88 (d, 2H); m/z (ESI) 375.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(2-(3-甲氧基苯基氨基)-8-(嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-9-基)丙腈



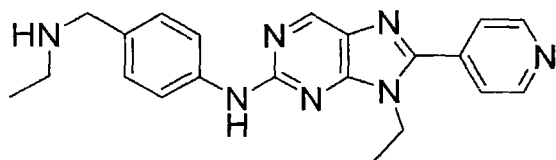
(δ_H , 300 MHz, $CDCl_3$) 3.17 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.15 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.00 (m, 2H), 9.38 (m, 1H); m/z (ESI) 373.2 $[M+H]^+$.

9-乙基-N-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



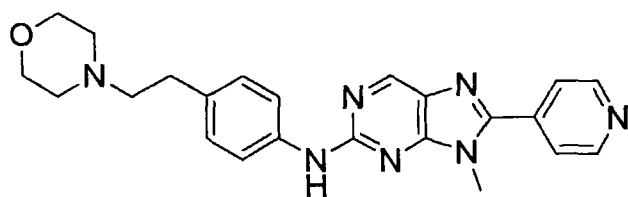
(δ_H , 300 MHz, $CDCl_3$) 1.23 (t, 3H), 1.58 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.08 (s, 3H), 4.88 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.25 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H); m/z (ESI) 375.3 $[M+H]^+$

9-乙基-N-(4-((乙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



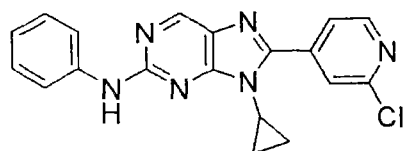
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.30 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.90 (m, 3H); m/z (ESI) 374.2 $[M+H]^+$.

9-甲基-N-(4-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



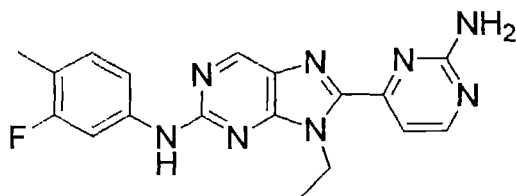
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.06 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.92 (m, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.90 (d, 2H); m/z (ESI) 416.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-N-苯基-9H-嘌呤-2-胺



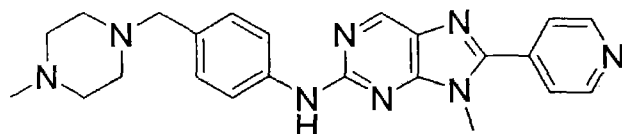
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl_3) 1.01 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.84 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 11.4 (s, 1H); m/z (ESI) 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(3-氟-4-甲基苯基)-9H-嘌呤-2-胺



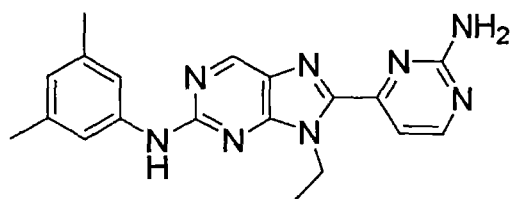
(δ_{H} , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.40 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 6.96 (bs, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); m/z (ESI) 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



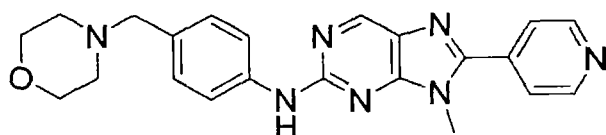
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.56 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.77 (d, 2H), 8.79 (s, 1H); m/z (ESI) 415.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3,5-二甲基苯基)-9-乙基-9H-嘌呤-2-胺



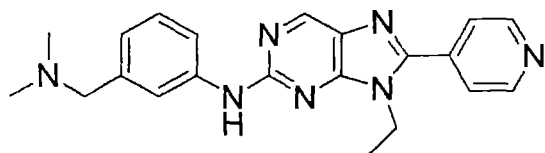
(δ_H , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.42 (t, 3H), 2.30 (s, 6H), 4.79 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.03 (bs, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); m/z (ESI) 361.3 $[M+H]^+$.

9-甲基-N-(4-(吗啉代甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



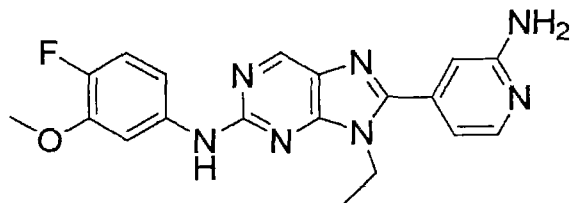
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 3.20 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.24 (d, 2H), 8.88 (d, 2H), 8.90 (s, 1H); m/z (ESI) 402.3 $[M+H]^+$.

N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺

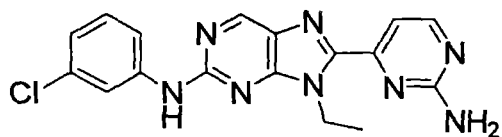


(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 2.92 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.53 (q, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.91 (m, 3H); m/z (ESI) 374.2 $[M+H]^+$.

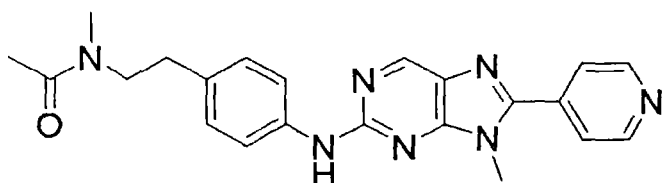
8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-乙基-N-(4-氟-3-甲氧基苯基)-9H-嘌呤-2-胺



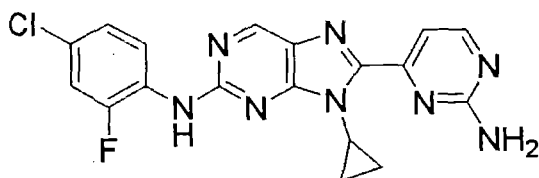
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.56 (t, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.44 (q, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.85 (s, 1H); m/z (ESI) 380.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.46 (t, 3H), 4.84 (q, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.84 (s, 1H); m/z (ESI) 367.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

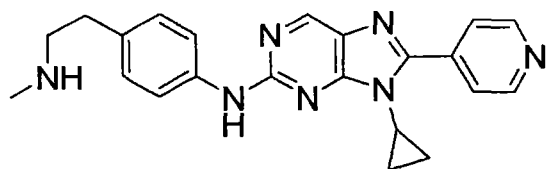
N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)-*N*-甲基乙酰胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体) [1.79 (s) & 2.07 (s), 3H, 旋转异构体], 2.85 (m, 2H), [2.95 (s) & 3.00 (s), 3H, 旋转异构体], 3.62 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), [8.87 (s) & 8.88 (s), 1H, 旋转异构体], 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(4-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺

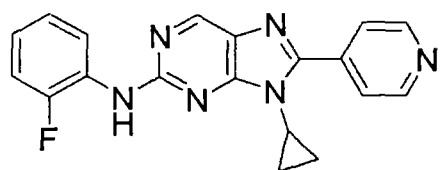
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.07 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 7.00 (bs, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.39 (s, 1H); m/z (ESI) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



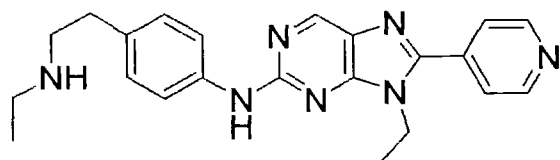
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.05 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.66 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.98 (d, 2H); m/z (ESI) 486.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(2-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



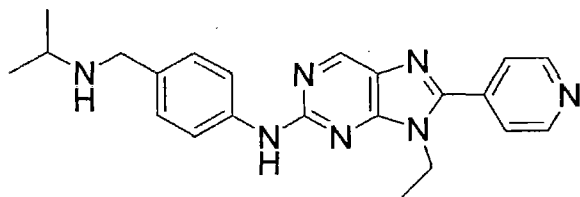
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.01 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 8.40 (d, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.60 (m, 3H); m/z (ESI) 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



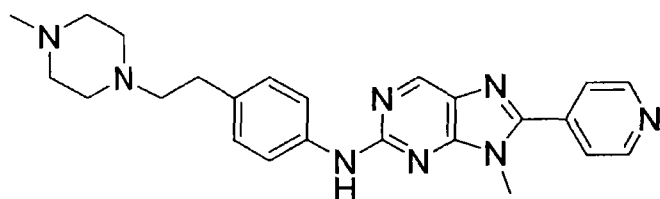
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.32 (t, 3H), 1.53 (t, 3H), 2.98 (t, 2H), 3.12 (q, 2H), 3.28 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.92 (s, 2H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(4-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



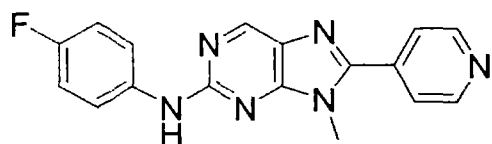
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.41 (d, 6H), 1.53 (t, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.92 (m, 3H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-*N*-(4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



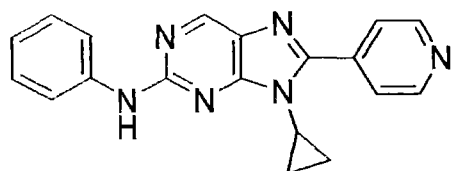
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.66 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.59 (m, 8H), 4.03 (s, 3H), 7.29 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.92 (d, 2H); m/z (ESI) 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-氟苯基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



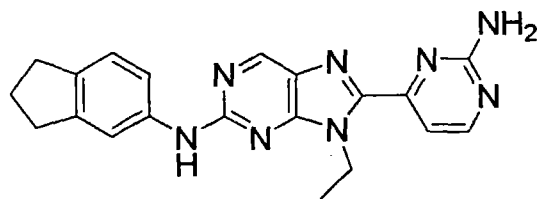
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 4.02 (s, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 321.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-苯基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



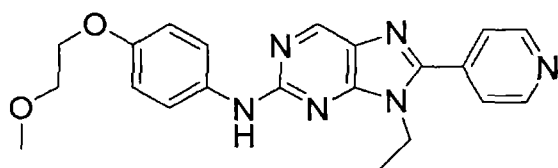
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.17 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 8.59 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.02 (m, 2H); m/z (ESI) 329.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



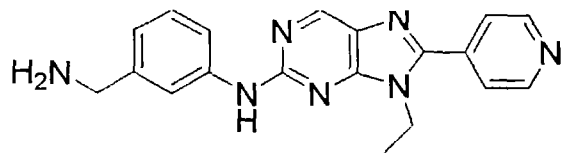
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.38 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 4.79 (q, 2H), 6.98 (bs, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.68 (s, 1H); m/z (ESI) 373.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



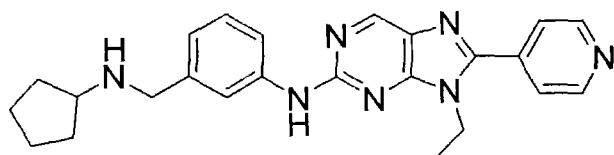
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.27 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.91 (d, 2H); m/z (ESI) 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



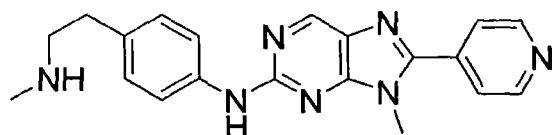
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.56 (t, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.98 (d, 2H); m/z (ESI) 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-((环戊基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



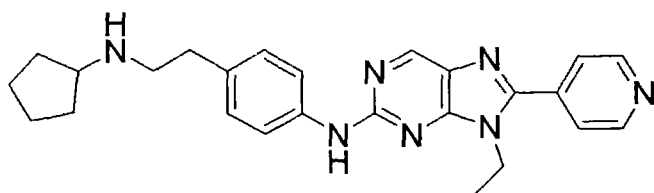
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.54 (q, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.95 (m, 3H); m/z (ESI) 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-N-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



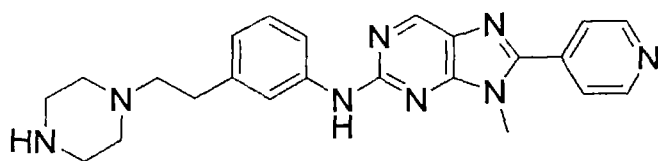
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 2.75 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.67 (d, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.08 (d, 2H); m/z (ESI) 360.1 $[M+H]^+$.

N-(4-(2-(环戊基氨基)乙基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



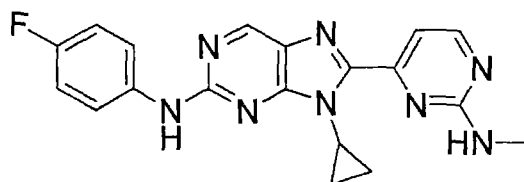
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.28 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.94 (b, 2H); m/z (ESI) 428.3 $[M+H]^+$.

9-甲基-*N*-(3-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



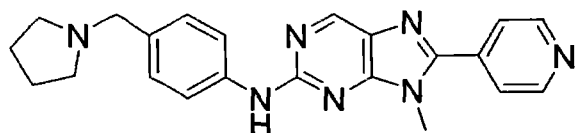
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 2.73 (m, 6H), 2.83 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.77 (m, 3H); m/z (ESI) 415.2 $[M+H]^+$.

9-环丙基-*N*-(4-氟苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



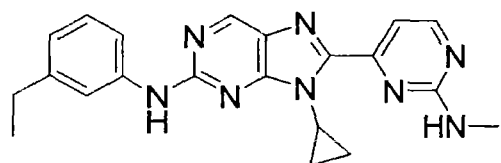
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.26 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.96 (s, 1H); m/z (ESI) 377.2 $[M+H]^+$.

9-甲基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9H-嘌呤-2-胺



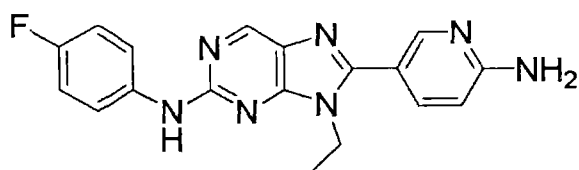
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.00 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.90 (d, 2H), 8.91 (s, 1H); m/z (ESI) 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-8-(2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



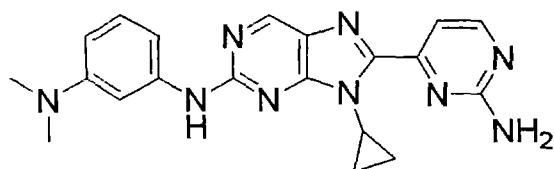
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.39 (m, 7H), 2.83 (q, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 387.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(4-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



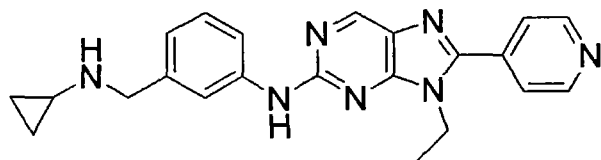
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.48 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.31 (m, 2H), 8.76 (s, 1H); m/z (ESI) 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*N*¹-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-基)-*N*³,*N*³-二甲基苯-1,3-二胺



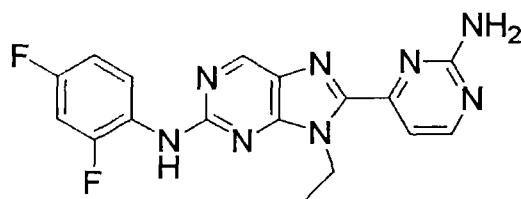
(δ_{H} , 300 MHz, d_6DMSO) 1.10 (m, 4H), 3.00 (s, 6H), 3.70 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.0-7.4 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.74 (s, 1H); m/z (ESI) 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



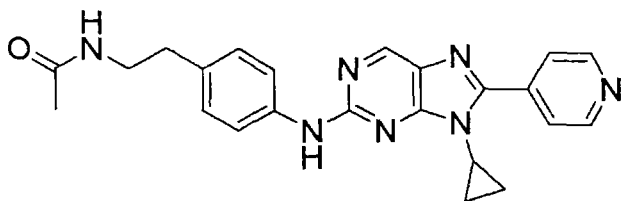
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 0.91 (m, 4H), 1.55 (t, 3H), 2.81 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.55 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.91 (m, 3H); m/z (ESI) 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



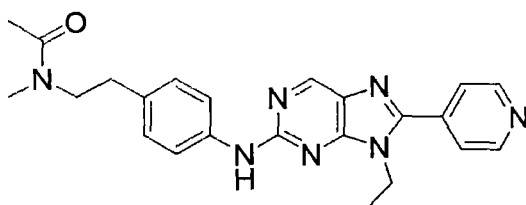
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.33 (t, 3H), 4.71 (q, 2H), 6.91 (bs, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); m/z (ESI) 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)乙酰胺



(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.03 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.74 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.89 (d, 2H); m/z (ESI) 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

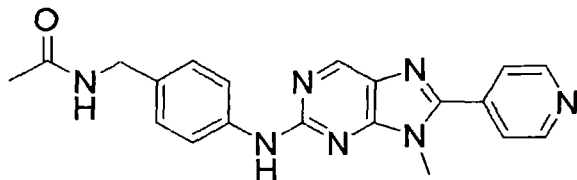
N-(4-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯乙基)-*N*-甲基乙酰胺



(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体) 1.53 (m, 3H), [1.79 (s) & 2.07 (s), 3H, 旋转异构体], 2.87 (m, 2H), [3.00 (s) & 3.06 (s), 3H, 旋转异构体], 3.62

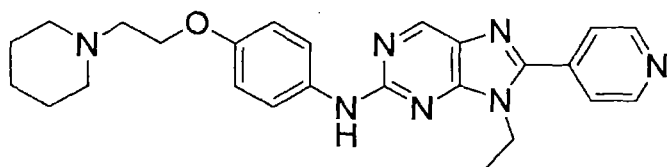
(m, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 8.29 (m, 2H), [8.87 (s) & 8.88 (s), 1H, 旋转异构体], 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 416.3 $[M+H]^+$ 。

N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺



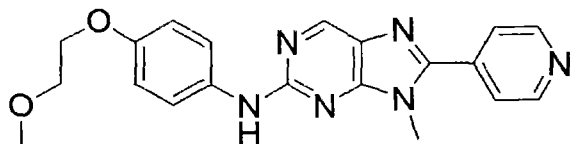
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 2.02 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.64 (d, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.06 (d, 2H); m/z (ESI) 374.2 $[M+H]^+$ 。

9-乙基-*N*-(4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苄基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



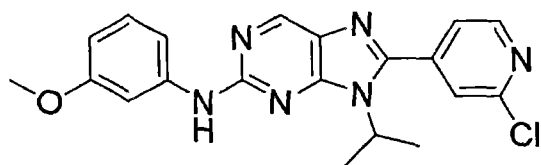
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.50 (t, 3H), 1.85 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.45 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.87 (d, 2H); m/z (ESI) 444.2 $[M+H]^+$ 。

N-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



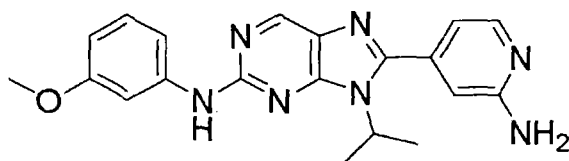
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 3.45 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.91 (d, 2H); m/z (ESI) 377.3 $[M+H]^+$ 。

8-(2-氯吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苄基)-9*H*-嘌呤-2-胺



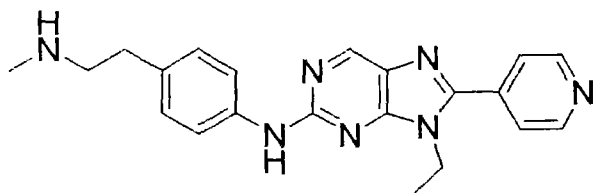
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl_3) 1.77 (d, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.65 (m, 2H), 11.3 (s, 1H); m/z (ESI) 395.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基吡啶-4-基)-9-异丙基-*N*-(3-甲氧基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



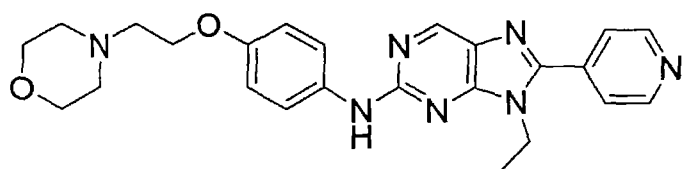
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.95 (d, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.99 (s, 1H); m/z (ESI) 376.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(4-(2-(甲基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

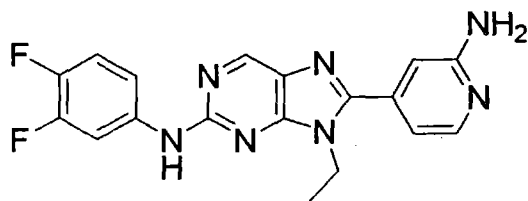


(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.94 (d, 2H); m/z (ESI) 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

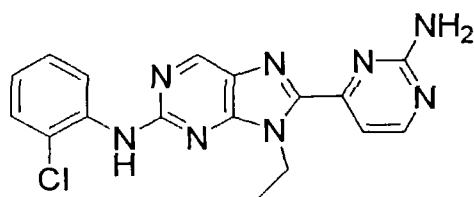
9-乙基-*N*-(4-(2-(吗啉代乙氧基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.51 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.45 (q, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.95 (d, 2H); m/z (ESI) 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

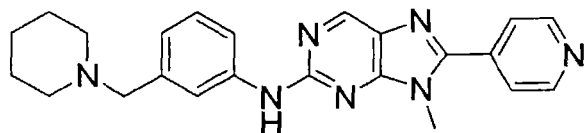
8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(3,4-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.57 (t, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.87 (s, 1H); m/z (ESI) 368.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

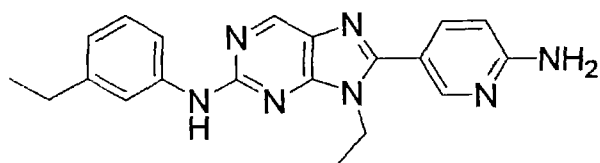
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 400 MHz, $d_6\text{DMSO}$) 1.37 (t, 3H), 4.72 (q, 2H), 6.94 (bs, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.90 (s, 2H); m/z (ESI) 367.3

$[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

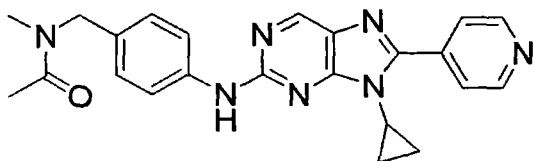
9-甲基-*N*-(3-(哌啶-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.53 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.94 (b, 2H); m/z (ESI) 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(6-氨基吡啶-3-基)-9-乙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺

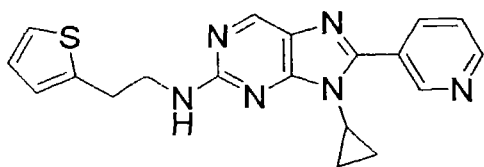
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.28 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 2.67 (q, 2H), 4.38 (q, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.75 (s, 1H); m/z (ESI) 360.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺



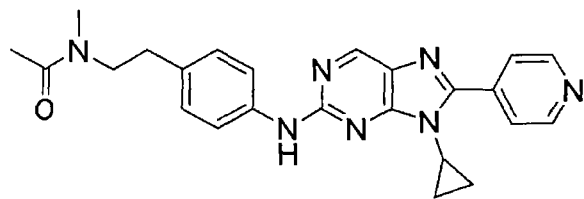
(δ_{H} , 300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体) 1.05 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), [2.18 (s) & 2.21 (s), 3H, 旋转异构体], [2.94 (s) & 3.02 (s), 3H, 旋转异构体], 3.76 (m, 1H), [4.58 (s) & 4.61 (s), 2H, 旋转异构体], 7.25 (m, 2H), [7.85 (d) & 7.91 (d), 2H, 旋转异构体], 8.59 (m, 2H), [8.87 (s) & 8.88 (s), 1H, 旋转异构体], 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 414.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺



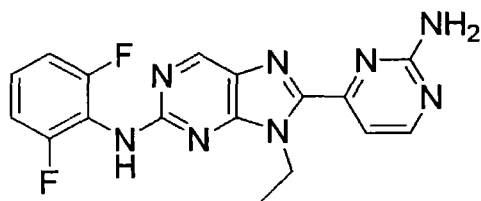
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl₃) 0.92 (m, 2H), 1.18 (m, 2H) 3.20 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.79 (q, 2H), 5.48 (bt, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (d, 2H); m/z (ESI) 363.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

N-(4-(9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苄基)-*N*-甲基乙酰胺



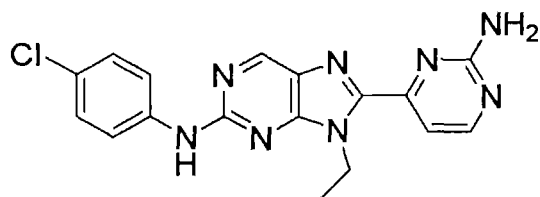
(δ_{H} , 300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体) 1.04 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), [1.80 (s) & 2.07 (s), 3H, 旋转异构体], 2.90 (m, 2H), [2.95 (s) & 3.00 (s), 3H, 旋转异构体], 3.62 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.55 (m, 2H), [8.85 (s) & 8.86 (s), 1H, 旋转异构体], 8.92 (d, 2H); m/z (ESI) 428.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,6-二氟苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



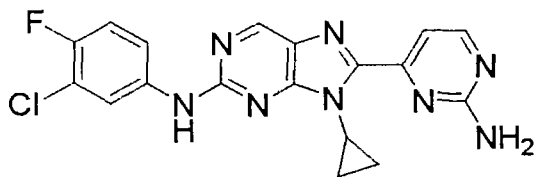
(δ_{H} , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.32 (t, 3H), 4.70 (q, 2H), 6.94 (bs, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H); m/z (ESI) 369.1 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基咪唑-4-基)-*N*-(4-氯苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



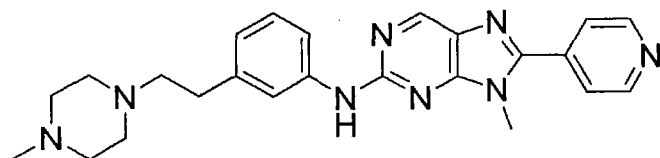
(δ_{H} , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.39 (t, 3H), 4.80 (q, 2H), 6.94 (bs, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); m/z (ESI) 367.3 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基咪唑-4-基)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺



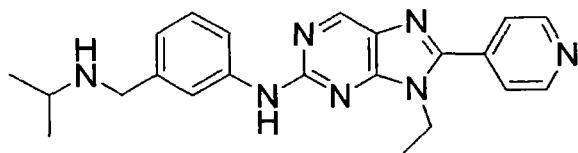
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.18 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 8.89 (s, 1H); m/z (ESI) 397.2 $[M+H]^+$.

9-甲基-*N*-(3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



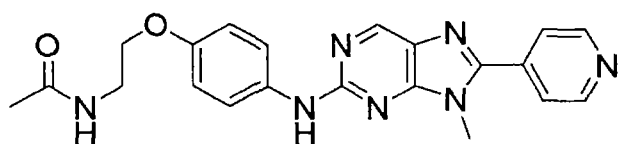
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.02 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.60 (m, 8H), 4.11 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.40 (d, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.99 (d, 2H); m/z (ESI) 429.2 $[M+H]^+$.

9-乙基-*N*-(3-((异丙基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



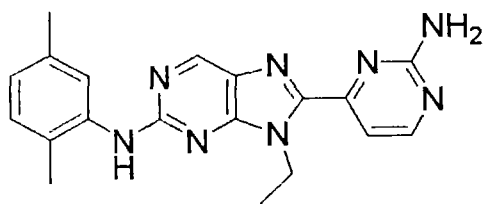
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.40 (d, 6H), 1.51 (t, 3H), 3.48 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.47 (q, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.86 (m, 3H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(2-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-基氨基)苯氧基)乙基)乙酰胺



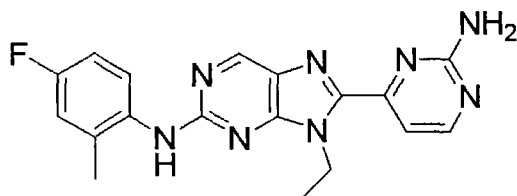
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.98 (s, 3H), 3.57 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.87 (d, 2H); m/z (ESI) 404.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,5-二甲基苯基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



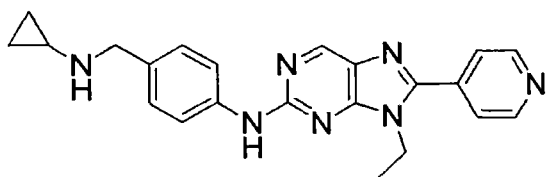
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.35 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); m/z (ESI) 361.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-*N*-(4-氟-2-甲基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



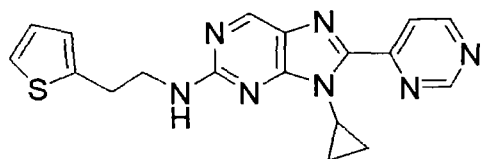
(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.31 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.68 (q, 2H), 6.90 (bs, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (s, 1H); m/z (ESI) 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-((环丙基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



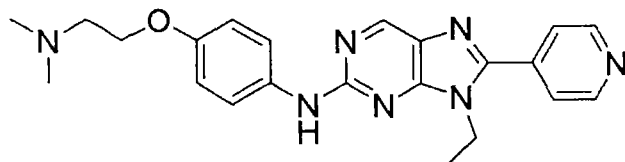
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 0.92 (m, 4H), 1.54 (t, 3H), 2.79 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.90 (m, 3H); m/z (ESI) 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-环丙基-8-(嘧啶-4-基)-*N*-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺



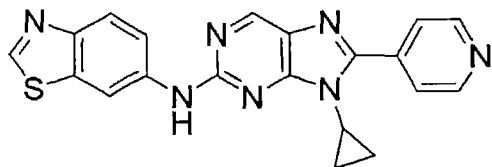
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl_3) 1.05 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.05 (m, 1H), 9.12 (m, 1H), 9.46 (s, 1H); m/z (ESI) 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



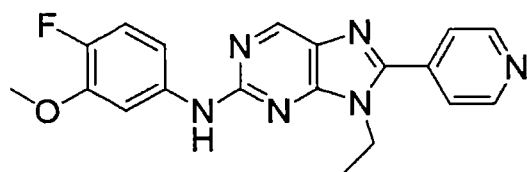
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.51 (t, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.61 (t, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.46 (q, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.89 (d, 2H); m/z (ESI) 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(苯并[d]噻唑-6-基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



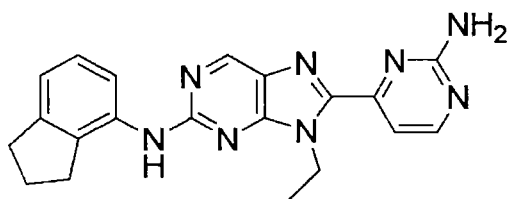
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.07 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.49 (d, 2H), 8.92 (m, 3H), 8.97 (s, 1H), 9.10 (s, 1H); m/z (ESI) 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



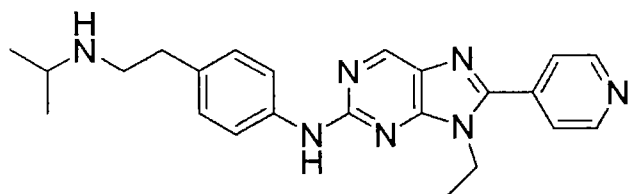
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.55 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.51 (q, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (b, 2H); m/z (ESI) 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-9-乙基-9*H*-嘌呤-2-胺



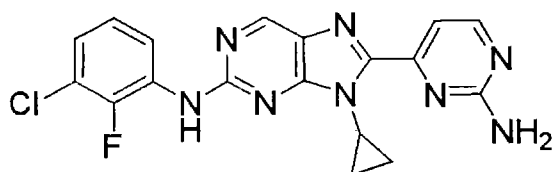
(δ_{H} , 300 MHz, d_6DMSO) 1.36 (t, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 4.72 (q, 2H), 6.92 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H); m/z (ESI) 373.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-*N*-(4-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

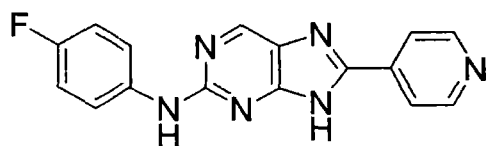


(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.34 (d, 6H), 1.53 (t, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.89 (d, 2H); m/z (ESI) 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

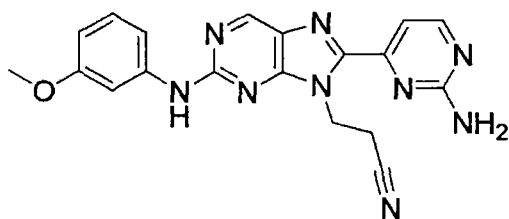
8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(3-氯-2-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺



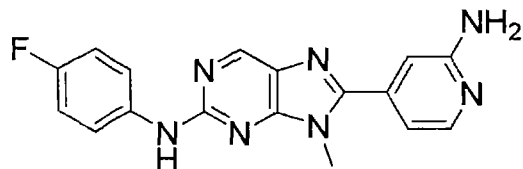
(δ_{H} , 300 MHz, d_6DMSO) 1.05 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.84 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.50 (s, 1H); m/z (ESI) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺

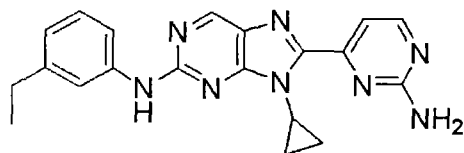
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 7.06 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.87 (m, 3H); m/z (ESI) 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(8-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-(3-甲氧基苯基氨基)-9*H*-嘌呤-9-基)丙腈

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.37 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.30 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.08 (s, 1H); m/z (ESI) 388.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

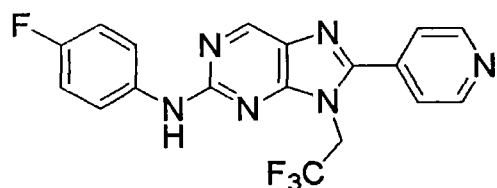
8-(2-氨基吡啶-4-基)-*N*-(4-氟苯基)-9-甲基-9*H*-嘌呤-2-胺

(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.99 (s, 3H), 7.08 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.84 (s, 1H); m/z (ESI) 336.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-乙基苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺

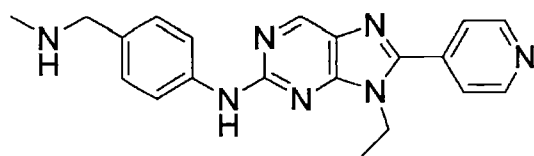
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.33 (m, 2H), 1.42 (m, 5H), 2.82 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 373.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-9-(2,2,2-三氟乙基)-9*H*-嘌呤-2-胺



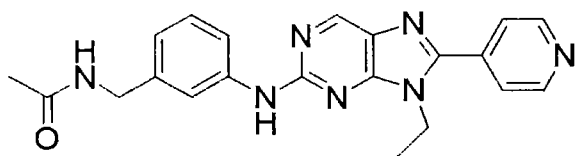
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 5.28 (q, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.90 (m, 3H); m/z (ESI) 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-N-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



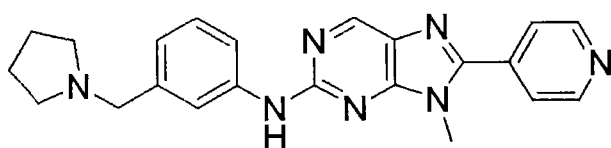
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.52 (t, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.49 (q, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.88 (m, 3H); m/z (ESI) 360.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(3-(9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苄基)乙酰胺



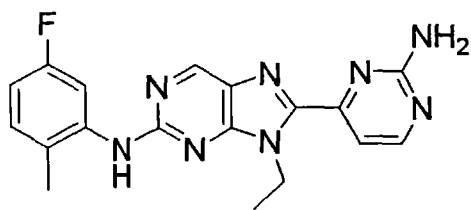
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.54 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.52 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (d, 2H); m/z (ESI) 388.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-8-(吡啶-4-基)-N-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-9H-嘌呤-2-胺



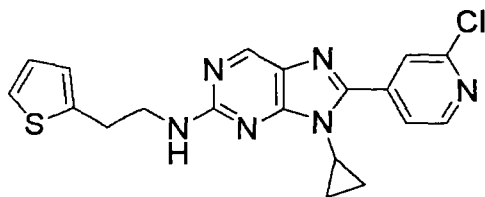
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 2.04 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.43 (d, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.96 (d, 2H); m/z (ESI) 386.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(5-氟-2-甲基苯基)-9H-嘌呤-2-胺



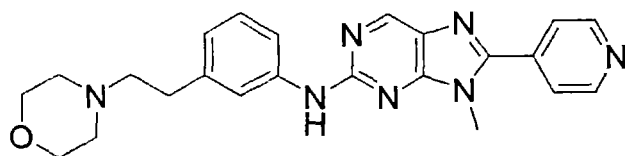
(δ_H , 400 MHz, d_6 DMSO) 1.36 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.74 (q, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.08 (bs, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H); m/z (ESI) 365.3 $[M+H]^+$.

8-(2-氯吡啶-4-基)-9-环丙基-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9H-嘌呤-2-胺



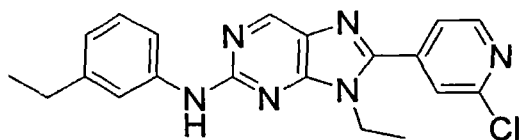
(δ_H , 300 MHz, $CDCl_3$) 0.98 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 9.65 (s, 1H); m/z (ESI) 397.1 $[M+H]^+$.

9-甲基-N-(3-(2-吗啉代乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



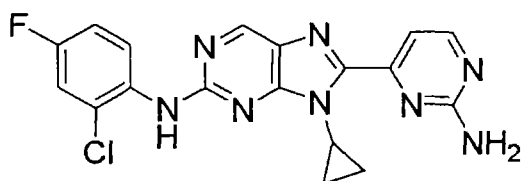
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 3.12 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.89 (d, 2H); m/z (ESI) 416.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氯吡啶-4-基)-9-乙基-N-(3-乙基苯基)-9H-嘌呤-2-胺



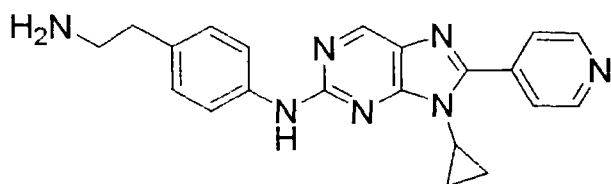
(δ_{H} , 300 MHz, CDCl_3) 1.27 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 2.68 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.76 (s, 1H); m/z (ESI) 379.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-*N*-(2-氯-4-氟苯基)-9-环丙基-9*H*-嘌呤-2-胺



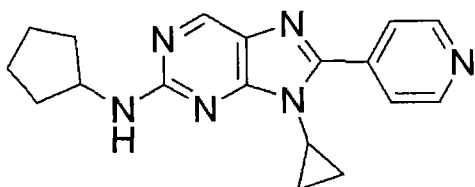
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.02 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 8.43 (m, 2H), 8.79 (s, 1H); m/z (ESI) 397.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-(2-氨基乙基)苯基)-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



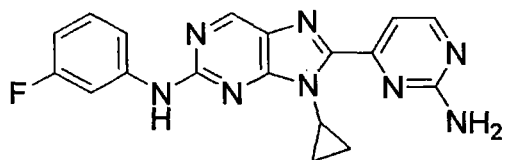
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.06 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.76 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.62 (m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.97 (d, 2H); m/z (ESI) 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-环戊基-9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-9*H*-嘌呤-2-胺



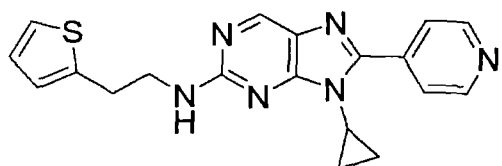
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.11 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.80 (d, 2H); m/z (ESI) 321.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-*N*-(3-氟苯基)-9*H*-嘌呤-2-胺



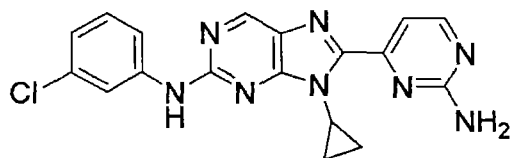
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.10 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.79 (s, 1H); m/z (ESI) 363.3 $[M+H]^+$.

9-环丙基-8-(吡啶-4-基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9H-嘌呤-2-胺



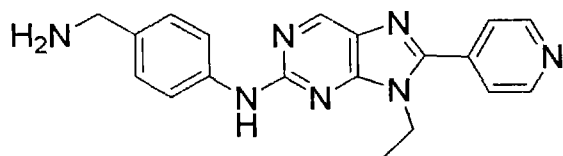
(δ_H , 300 MHz, $CDCl_3$) 0.92 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.77 (q, 2H), 5.48 (bt, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 8.86 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.77 (d, 2H); m/z (ESI) 363.2 $[M+H]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-(3-氯苯基)-9-环丙基-9H-嘌呤-2-胺



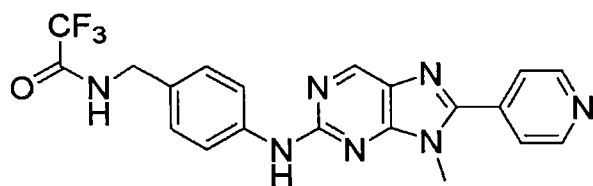
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.33 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 9.01 (m, 1H); m/z (ESI) 379.2 $[M+H]^+$.

N-(4-(氨基甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



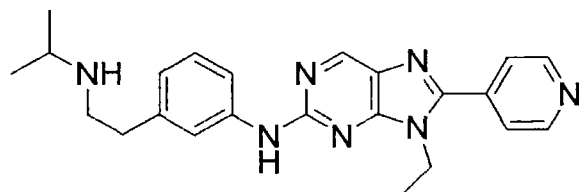
(δ_H , 300 MHz, CD_3OD) 1.54 (t, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.95 (d, 2H); m/z (ESI) 346.2 $[M+H]^+$.

N-(4-(9-甲基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-基氨基)苄基)-2,2,2-三氟乙酰胺



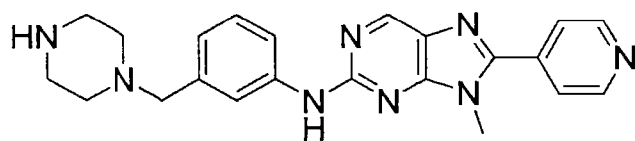
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 4.00 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.86 (d, 2H); m/z (ESI) 428.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-乙基-N-(3-(2-(异丙基氨基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



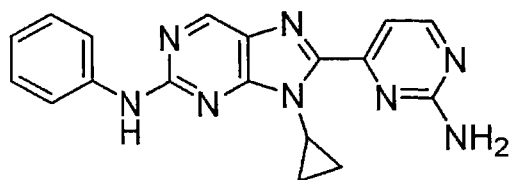
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.36 (d, 6H), 1.53 (t, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 4.49 (q, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.89 (d, 2H); m/z (ESI) 402.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-N-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



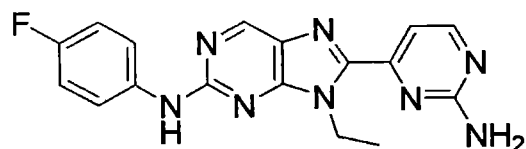
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.54 (m, 8H), 4.07 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.96 (bs, 2H); m/z (ESI) 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-环丙基-N-苯基-9H-嘌呤-2-胺



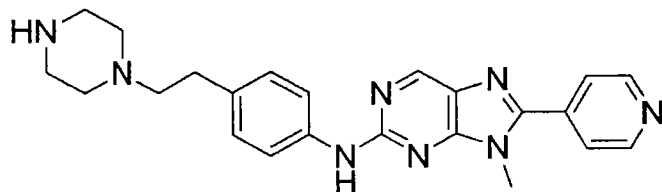
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.11 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 8.75 (s, 1H); m/z (ESI) 345.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(4-氟苯基)-9H-嘌呤-2-胺



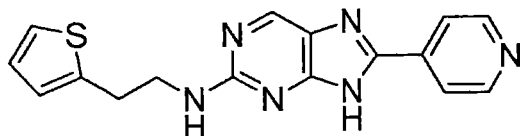
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.63 (t, 3H), 5.04 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.93 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.02 (s, 1H); m/z (ESI) 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

9-甲基-N-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)苯基)-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



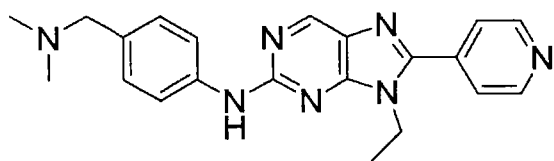
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.07 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.64 (m, 8H), 4.04 (s, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.94 (bs, 2H); m/z (ESI) 415.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(吡啶-4-基)-N-(2-(噻吩-2-基)乙基)-9H-嘌呤-2-胺



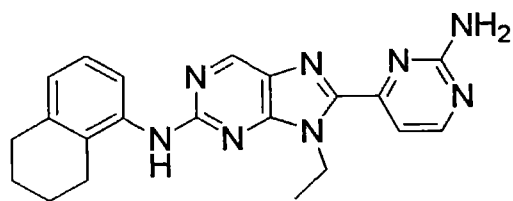
(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 3.14 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 6.84 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.76 (d, 2H); m/z (ESI) 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-9-乙基-8-(吡啶-4-基)-9H-嘌呤-2-胺



(δ_{H} , 300 MHz, CD_3OD) 1.52 (t, 3H), 2.87 (s, 6H), 4.28 (s, 2H), 4.51 (q, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.95 (d, 2H); m/z (ESI) 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

8-(2-氨基嘧啶-4-基)-9-乙基-N-(5,6,7,8-四氢化萘-1-基)-9H-嘌呤-2-胺



(δ_{H} , 400 MHz, d_6DMSO) 1.32 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.70 (q, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 8.38 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H); m/z (ESI) 387.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.