

[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 200780023855.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 8 日

[11] 公开号 CN 101478972A

[22] 申请日 2007.4.25

[21] 申请号 200780023855.4

[30] 优先权

[32] 2006.4.26 [33] US [31] 11/411,413

[86] 国际申请 PCT/US2007/010258 2007.4.25

[87] 国际公布 WO2007/127382 英 2007.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.12.25

[71] 申请人 西格诺药品有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 罗纳德·J·阿尔伯斯

莱蒂西亚·阿亚拉

史蒂文·S·克莱林

玛丽亚·默西迪丝·迪尔加多-曼德

尔斯 罗伯特·希尔格拉夫

塞耶·G·赫格德 凯文·休斯

亚当·考伊斯

薇罗尼卡·普朗特维-克拉尼斯基

梅格·麦卡里克 利萨·纳多尔尼

摩尔西·S.S.·帕兰克

基兰·萨哈斯拉姆赫 约翰·塞派泽

佐藤喜孝 玛丽安·K·斯洛斯

伊莉斯·萨德贝克 乔纳森·赖特

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 陶贻丰 武晶晶

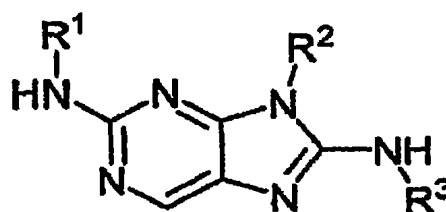
权利要求书 5 页 说明书 185 页

[54] 发明名称

卤代芳基取代的氨基嘌呤、其组合物，和将其用于治疗的方法

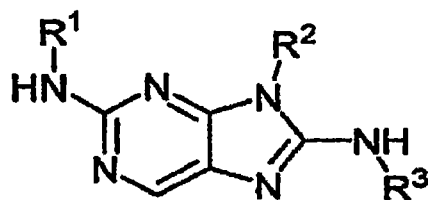
[57] 摘要

本发明提供具有以下结构式(I)的氨基嘌呤化合物(其中 R¹、R²和 R³如同说明书定义的那样)以及包含有效量的氨基嘌呤化合物的组合物。本发明还提供化合物和治疗或者预防癌症、心血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、炎症病症、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、或者通过抑制 JNK 途径可治疗或可预防的病症的方法，该方法包括对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。



(I)

1. 一种治疗胰岛素抵抗的方法，该方法包括对有需要的患者施用有效量的具有结构式(I)的化合物：



(I)

或者其药学上可接受的盐，

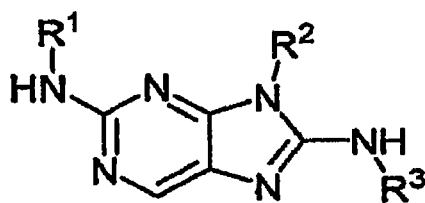
其中：

R¹ 是取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₁₀ 杂环基、或者取代或未取代的 C₃₋₁₀ 杂芳基；

R² 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₁₀ 杂环基、或者取代或未取代的 C₃₋₁₀ 杂芳基；和

R³ 是被一个或多个卤素取代的芳基，或者是被一个或多个卤素取代的 C₃₋₁₀ 杂芳基，其中，该芳基或者 C₃₋₁₀ 杂芳基被一个或多个 C₁₋₆ 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基进一步任选地取代。

2. 一种治疗糖尿病的方法，该方法包括对有需要的患者施用有效量的具有结构式(I)的化合物：



(I)

或者其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基;

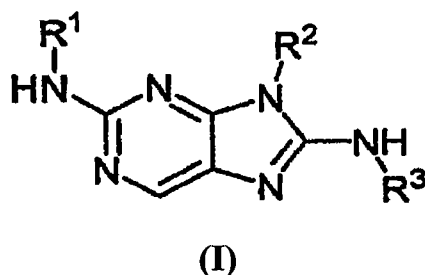
R^2 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基; 和

R^3 是被一个或多个卤素取代的芳基, 或者被一个或多个卤素取代的 C_{3-10} 杂芳基, 其中, 该芳基或者 C_{3-10} 杂芳基被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羰基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基进一步任选地取代。

3. 如权利要求 2 所述的方法, 其中该糖尿病是 II 型糖尿病、I 型糖尿病、缓慢起病型 I 型糖尿病、尿崩症、糖尿病、妊娠期糖尿病、成年型糖尿病、青少年型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、酮症倾向型糖尿病、糖尿病前期、囊性纤维化相关型糖尿病、或者酮症抵抗型糖尿病。

4. 一种治疗特发性肺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪性肝纤维化、或者脂肪性肝炎的方法, 该方法包括对有需要的患者施用有效量的具有结构

式(I)的化合物:



或者其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基;

R^2 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基; 和

R^3 是被一个或多个卤素取代的芳基, 或者是被一个或多个卤素取代的 C_{3-10} 杂芳基, 其中, 该芳基或者 C_{3-10} 杂芳基进一步任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代。

5. 如权利要求 1、2 或 4 所述的方法, 其中 R^1 是取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其中 R^1 是被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代的 C_{3-10} 环烷基。

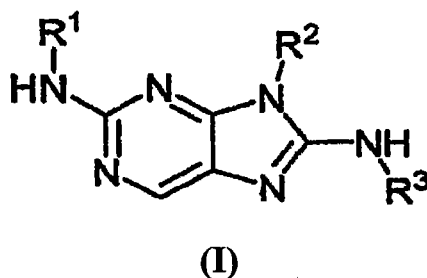
7. 如权利要求1、2或4所述的方法，其中 R^2 是取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基。

8. 如权利要求7所述的方法，其中 R^2 是取代或未取代的 3-氧杂环丁基、3-四氢呋喃基、4-四氢吡喃基、4-哌啶基、4-(1-酰基)-哌啶基、4-(1-烷基磺酰基)哌啶基、3-吡咯烷基、3-(1-酰基)吡咯烷基、和 3-(1-烷基磺酰基)吡咯烷基。

9. 如权利要求1、2或4所述的方法，其中 R^3 是被卤素取代的芳基。

10. 如权利要求9所述的方法，其中 R^3 是被氟取代的芳基。

11. 一种预防胰岛素抵抗、糖尿病、特发性肺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪性肝纤维化、或者脂肪性肝炎的方法，包含对有需要的患者施用有效量的具有结构式(I)的化合物：



或者其药学上可接受的盐，

其中：

R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基；

R^2 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10}

杂芳基；和

R^3 是被一个或多个卤素取代的芳基，或者是被一个或多个卤素取代的 C_{3-10} 杂芳基，其中，该芳基或者 C_{3-10} 杂芳基进一步任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代。

卤代芳基取代的氨基嘌呤、其组合物，和将其用于治疗的方法

本申请是在 2006 年 1 月 12 号提交的美国申请号 11/332,617 的部分延续申请，该申请主张在 2005 年 1 月 13 号提交的美国临时申请号 60/643,796 和在 2005 年 8 月 19 号提交的美国临时申请号 60/709,980 的优先权，这些申请的内容被全部引入本文作为参考。

1. 技术领域

本发明提供若干被氨基取代的嘌呤化合物、包含有效量的这种化合物的组合物、和包括对有需要的患者施用有效量的这种氨基嘌呤化合物来治疗或者预防癌症、心血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、炎症病症、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、中枢神经系统(CNS)的损伤/损害、或者通过抑制激酶途径可治疗或可预防的病症的方法。

2. 背景技术

近二十多年来，异常蛋白磷酸化和疾病的病因或后果之间的联系已经被了解。因此，蛋白激酶已经成为一组十分重要的药物靶点。参见 Cohen, *Nature*, 1:309-315(2002)。多种蛋白激酶抑制剂已经被临床用于治疗广泛种类的疾病，例如癌症和慢性炎症性疾病，包括糖尿病和中风。参见 Cohen, *Eur.J.Biochem.*, 268:5001-5010(2001)。

蛋白激酶是一个成员众多而且多样的酶家族，蛋白激酶催化蛋白的磷酸

化，并在细胞信号中起关键作用。取决于它们的靶向蛋白，蛋白激酶可以发挥正面或者负面的调节效果。蛋白激酶参与调节细胞功能的具体信号途径，例如但不限于代谢、细胞周期进程、细胞粘附、血管功能、细胞凋亡、和血管生成。细胞信号的障碍与很多疾病相关，它们中最具代表性的包括癌症和糖尿病。细胞因子对信号转导的调节以及信号分子与原癌基因和肿瘤抑制基因的关联也已经被很好地证实。同样，糖尿病和相关病症与蛋白激酶水平失调之间的关联也已经被证明。参见，例如 Sridhar 等, *Pharmaceutical Research*, 17(11):1345-1353(2000)。病毒感染和其相关病症也与蛋白激酶的调节相关。Park 等, *Cell* 101(7), 777-787(2000)。

基于靶向的氨基酸(丝氨酸/苏氨酸、酪氨酸、赖氨酸、和组氨酸)，蛋白激酶可以被分成大的组别。举例来说，酪氨酸激酶包括受体酪氨酸激酶(RTK)例如生长因子，和非受体酪氨酸激酶例如 src 激酶家族。也存在同时靶向酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸的双重特异性蛋白激酶，例如周期素依赖性激酶(CDK)和有丝分裂原活化的蛋白激酶(MAPK)。任何具体的细胞都包含很多蛋白激酶，其中某些蛋白激酶磷酸化其它蛋白激酶。某些蛋白激酶磷酸化很多不同的蛋白质，其它蛋白激酶仅仅磷酸化单一蛋白质。并不令人惊讶，存在着众多种类的蛋白激酶。在接受信号后，某些蛋白质也可能进行自体磷酸化。

蛋白质酪氨酸激酶(PTK)由调节参与生长、分化、粘附、运动、和死亡的细胞信号的激酶大家族组成。Robinson 等, *Oncogene* 19:5548-5557 (2000)。酪氨酸激酶的成员包括但不限于 Yes、BMX、Syk、EphA1、FGFR3、RYK、MUSK、JAK1 和 EGFR。酪氨酸激酶被分成两类，即受体型和非受体型酪氨酸激酶。有趣的是，整个酪氨酸激酶家族是相当大的——由至少 90 种已被表征的激酶组成，具有至少 58 种受体型和至少 32 种非受体型激酶，总共包含

至少 30 个亚族。Robinson 等, *Oncogene* 19:5548-5557(2000)。酪氨酸激酶参与许多人类疾病, 包括糖尿病和癌症。Robinson 等, 5548 页。酪氨酸激酶经常参与绝大多数人类恶性肿瘤, 而且与多种先天综合症有关联。Robertson 等, *Trends Genet.* 16:265-271(2000)。

非受体酪氨酸激酶代表一组缺乏细胞外和跨膜序列的胞内酶。目前, 已经鉴定了超过 32 个非受体酪氨酸激酶家族。Robinson 等, *Oncogene* 19:5548-5557(2000)。具体实例是 Src、Btk、Csk、ZAP70、Kak 家族。特别地, 非受体酪氨酸激酶家族中, Src 家族是最大的, 由 Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk 蛋白酪氨酸激酶组成。Src 激酶家族与肿瘤形成、细胞增殖和肿瘤进程有关。非受体蛋白酪氨酸激酶的详细讨论, 可在 *Oncogene* 8:2025-2031(1993)中得到。已经发现很多这些蛋白酪氨酸激酶都参与多种病理病症中涉及的细胞信号途径, 这些病症包括但不限于癌症和过度增殖病症以及免疫病症。

周期素依赖性激酶 CDK 代表了一组胞内酶, 它们控制细胞周期进程, 并在细胞增殖起关键作用。参见 Cohen, *Nature*, 1:309-315(2002)。CDK 的实例包括但不限于周期素依赖性激酶 2(CDK2)、周期素依赖性激酶 7(CDK7)、周期素依赖性激酶 6(CDK6)、和细胞分裂控制蛋白 2(CDC2)。CDK 参与调节细胞周期不同阶段之间的转变, 例如从 G₁ 休眠期(在有丝分裂和新一轮的细胞分裂的 DNA 开始复制之间的间隙)到 S 期(活跃的 DNA 合成时期)的进程, 或者从 G₂ 期到 M 期的进程, 活跃的有丝分裂和细胞分裂在此期间发生。参见, 例如 *Science*, 274 期(1996), 1643-1677 页; 和 *Ann. Rev. Cell Dev Biol.*, 13 期(1997), 261-291 页。通过调节性周期素亚单元(例如周期素 A、B1、B2、D1、D2、D3、和 E)和催化性激酶亚单元(例如 cdc2(CDK1)、CDK2、CDK4、CDK5 和 CDK6)

的联合,形成 CDK 复合体。如同名字所显示的,为了磷酸化靶向的底物,CDK 显示了对周期素亚单元的绝对依赖,而且不同的激酶/周期素配对通过细胞周期的具体阶段调节进程。多种疾病状态涉及 CDK,包括但不限于那些显示了癌症表型的疾病、多种肿瘤性病症、和神经系统病症。Hunter, *Cell* 100:113-127(2000)。

有丝分裂原活化蛋白(MAP)激酶参与对细胞外刺激的反应中向细胞核的信号转导。MAP 激酶的实例包括但不限于有丝分裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1(ERK2)、有丝分裂原活化蛋白激酶 7(MAPK7)、有丝分裂原活化蛋白激酶 8(JNK1)、有丝分裂原活化蛋白激酶 14(p38 α)、有丝分裂原活化蛋白激酶 10(MAPK10)、JNK3 α 蛋白激酶、应激活化蛋白激酶 JNK2、和有丝分裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)。MAP 激酶是脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,介导来自细胞外受体、热应激、或者 UV 辐射的信号转导。参见 Sridhar 等, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353(2000)。MAP 激酶通过双重特异性蛋白激酶磷酸化苏氨酸和酪氨酸而被活化,双重特异性蛋白激酶包括酪氨酸激酶例如生长因子。已经显示,细胞的增殖和分化处于多种 MAP 激酶链的调节控制下。参见 Sridhar 等, *Pharmaceutical Research*, 17:11 1345-1353(2000)。因此,MAP 激酶途径在许多疾病状态中起关键作用。举例来说,已经显示 MAP 激酶活性的缺陷可导致异常细胞增殖和癌变。参见 Hu 等, *Cell Growth Differ.* 11:191-200(2000); 和 Das 等, *Breast Cancer Res. Treat.* 40:141(1996)。此外,MAP 激酶活性也参与 2 型糖尿病相关的胰岛素抵抗。参见 Virkamaki 等, *J. Clin. Invest.* 103:931-943 (1999)。

p90 核糖体 S6 激酶(Rsk)是丝氨酸/苏氨酸激酶。Rsk 家族成员在有丝分裂

原活化的细胞生长和增殖、分化、以及细胞存活中起作用。Rsk 激酶家族成员的实例包括但不限于核糖体蛋白 S6 激酶 90kDa 多肽 2(Rsk3)、核糖体蛋白 S6 激酶 90kDa 多肽 6(Rsk4)、核糖体蛋白 S6 激酶 90kDa 多肽 3(Rsk2)、和核糖体蛋白 S6 激酶 90kDa 多肽 1(Rsk1/p90Rsk)。Rsk 家族成员被细胞外信号相关激酶 1/2 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 活化。Frodin 和 Gammeltoft, *Mol. Cell. Endocrinol.* 151:65-77(1999)。在基础状态下, RSK 激酶位于细胞的细胞质中, 在有丝分裂原的刺激下, 活化(被细胞外相关激酶磷酸化)的 RSK 短暂转移到质膜上, 在那里它们变得完全活化。完全活化的 RSK 磷酸化参与细胞生长、增殖、分化、和存活的底物。Richards 等, *Curr. Biol.* 9:810-820 (1999); Richards 等, *Mol. Cell. Biol.* 21:7470-7480(2001)。RSK 信号途径也与细胞周期的调节相关。Gross 等, *J. Biol. Chem.* 276(49):46099-46103(2001)。最近的数据提出, 抑制 Rsk 的小分子可能是预防和治疗癌症和炎症疾病的有效治疗剂。

检测点蛋白激酶家族的成员, 是在细胞周期进程中担任重要角色的丝氨酸/苏氨酸激酶。检测点家族成员的实例包括但不限于 CHK1 和 CHK2。检测点是通过影响周期素依赖性激酶的形成、活化、和随后的失活, 来协调细胞周期进程的控制系统。检测点阻止不适当时间的细胞周期进程, 在细胞被阻滞期间维持细胞的代谢平衡, 并且在某些情况下, 当不符合检测点要求时, 可以诱导细胞凋亡(程序性细胞死亡)。参见, 例如 O'Connor, *Cancer Surveys*, 29:151-182 (1997); Nurse, *Cell*, 91:865-867(1997); Hartwell 等, *Science*, 266:1821-1828 (1994); Hartwell 等, *Science*, 246:629-634(1989)。检测点激酶家族成员涉及细胞增殖病症、癌症表型、和其它与 DNA 损伤和修复相关的疾病。Kohn, *Mol. Biol. Cell* 10:2703-2734(1999); Ohi 和 Gould, *Curr. Opin. Cell Biol.* 11:267-273(1999); Peng 等, *Science* 277:1501-1505(1997)。

Aurora 激酶是一个多基因有丝分裂丝氨酸-苏氨酸激酶家族，为一类新的致癌基因。这些激酶包括 aurora-A 和 aurora-B 成员。Aurora 激酶在一些实体肿瘤中过度活跃和/或过表达，这些实体肿瘤包括但不限于乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、和结直肠癌。尤其 aurora-A 是细胞中心体激酶，它在细胞周期进程和细胞增殖中起重要作用。Aurora-A 位于 20q13 染色体区域，该区域在数种不同类型的恶性肿瘤例如结直肠癌、乳腺癌、和膀胱癌中常被扩增。在 aurora-A 和高组织预后级非整倍体之间也存在着高度相关，使得该激酶成为潜在的预后媒介物。抑制 aurora 激酶的活性，有助于减少细胞增殖、肿瘤生长、和潜在的肿瘤发生。aurora 激酶功能的详细描述见 *Oncogene* 21:6175-6183(2002)的综述。Rho-相关的包含卷曲螺旋的蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶 ROCK-I 和 ROCK-II，被认为通过充当细胞因子活化和生长因子活化的小分子量 GTP 激酶的 Rho/Rac 家族的下游效应子，在细胞骨架动力学中起主要作用。ROCK 磷酸化多种底物，包括但不限于肌球蛋白轻链磷酸酶、肌球蛋白轻链、埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白、和 LIM(Lin11、IsI1 和 Mec3)激酶。ROCK 也介导多种细胞类型中肌动蛋白应力纤维和粘着斑的形成。ROCK 通过提高细胞收缩力，在细胞迁移中起重要作用。在单核细胞和癌症细胞的尾部回缩中需要它们，而且 ROCK 抑制剂已经被用来减少肿瘤细胞在体内的转移。最近的实验确定了 ROCK 在细胞中的新功能，包括中心体定位和细胞大小调节，这可能有助于多种生理和病理状态。参见 *Nature Reviews Mol. Cell Biol.* 4, 446-456 (2003)。ROCK 家族成员对多种疾病是有吸引力的干预靶点，包括癌症和心血管疾病。举例来说，Rho 激酶抑制剂可以是高血压、心绞痛、和哮喘的有效治疗剂。此外，Rho 被期望在外周循环病症、动脉硬化、炎症病症、和自身免疫疾病中起作用，因此是有效的治疗靶点。

70kDa 的核糖体 S6 激酶(p70S6K)被多种有丝分裂原、生长因子、和激素活化。p70S6K 通过多个位点的磷酸化被活化,活化了的激酶的主要靶点是 40S 核糖体蛋白 S6,它是参与哺乳动物细胞中蛋白质合成的体系的主要成分。除了参与调节翻译,细胞周期控制、神经元细胞分化、细胞运动调节、以及肿瘤转移、免疫性、和组织修复中重要的细胞反应中都涉及 p70S6K 的活化。在病症例如癌症、炎症病症、和多种神经病变中, p70S6 激酶活性的调节可能具有治疗意义。p70S6K 激酶的详细讨论见 *Prog. Cell Cycle Res.* 1:21-32 (1995) 和 *Immunol Cell Biol.* 78(4):447-51(2000)。

糖原合成酶激酶 3(GSK-3)是一种被广泛表达的基本的丝氨酸/苏氨酸激酶,它磷酸化细胞底物从而广泛调节多种细胞功能,包括发育、代谢、基因转录、蛋白质翻译、细胞骨架形成、细胞周期调节、和细胞凋亡。GSK-3 最初被描述为参与糖原代谢的关键酶,但现在已知它调节细胞功能的多种方面。已经鉴别了该酶的两形式, GSK-3 α 和 GSK-3 β 。GSK-3 β 的活性通过蛋白激酶 B/Akt 和 Wnt 信号途径负调节。因此, GSK-3 的小分子抑制剂可以具有数种治疗用途,包括神经变性疾病、II 型糖尿病、双相障碍、中风、癌症、和慢性炎症性疾病的治疗。参见 Role of glycogen synthase kinase-3 in cancer: regulation by Wnts and other signaling pathways(*Adv Cancer Res.*; 84:203-29, 2002); Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors as new promising drugs for diabetes, neurodegeneration, cancer, and inflammation(*Med Res Rev.*; 22(4):373-84, 2002); 和 Role of glycogen synthase kinase-3 in the phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt cell survival pathway. (*J. Biol Chem.*, 273(32):19929-32, 1998)。

因为蛋白激酶调节几乎每一种细胞进程,包括代谢、细胞增殖、细胞分

化、和细胞存活，因此对于多种疾病状态的干预治疗，它们是有吸引力的靶点。例如，蛋白激酶起关键作用的细胞周期控制和血管生成，是与众多疾病病症相关的细胞进程，所述疾病例如包括但不限于癌症、炎症疾病、异常血管生成和相关疾病、动脉粥样硬化、黄斑变性、糖尿病、肥胖和疼痛。

蛋白激酶已经成为癌症治疗的有吸引力的靶点。Fabbro 等, *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98(2002)。已经提出，蛋白激酶可能通过以下途径参与人类恶性肿瘤的生长：(1)基因重排(例如慢性髓细胞性白血病中的 BCR-ABL)，(2)导致激酶活性组成性活化的突变，例如急性髓细胞性白血病和胃肠道肿瘤，(3)通过活化致癌基因或者丧失肿瘤抑制基因功能使激酶活性失调，例如具有致癌基因 RAS 的癌症，(4)通过过表达使激酶活性失调，如在 EGFR 中，和(5)生长因子的异位表达，可有助于肿瘤表型的发展和维持。Fabbro 等, *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98(2002)。

某些癌症与血管生成相关。血管生成是新的毛细血管从先前存在的脉管系统中生长。Risau, W., *Nature* 386:671-674(1997)。已经显示，蛋白激酶可以有助于肿瘤表型的发展和维持。Fabbro 等, *Pharmacology & Therapeutics* 93:79-98(2002)。例如，在包含新生血管形成和血管通透性增强的表型例如肿瘤血管生成和淋巴管生成中涉及 VEGF A-D 和它们的四个受体。Matter, A., *Drug Discov. Today* 6:1005-1023(2001)。

心血管疾病(“CVD”)占每年世界范围内总死亡人数的几乎四分之一。血管壁生长的异常调节和对重要器官的血流量限制引起血管性病症，例如动脉粥样硬化和再狭窄。多种激酶途径，例如 JNK，被动脉粥样硬化的刺激活化，并且通过血管细胞中产生的局部细胞因子和生长因子调节。Yang 等, *Immunity* 9:575(1998)。心脏、肾、或者脑中的缺血和再灌注伴随的缺血，导致细胞死

亡和疤痕形成，可以最终导致充血性心力衰竭、肾衰竭、或者脑功能障碍。在器官移植中，对先前缺血的供体器官的再灌注，导致急性白细胞介导的组织损伤和移植功能延迟。缺血和再灌注途径由多种激酶介导。例如，JNK 途径与白细胞介导的组织损害有关。Li 等, *Mol. Cell. Biol.* 16:5947-5954 (1996)。最后，在心脏组织中增强的细胞凋亡也与激酶活性有关。Pombo 等, *J. Biol. Chem.* 269:26546-26551(1994)。

阐明复杂的蛋白激酶途径和多种蛋白激酶和激酶途径之间的关系和相互作用，突出了开发能够作为蛋白激酶调整剂、调节剂、或者抑制剂对多种激酶或者多种激酶途径具有有益活性的药剂的重要性。

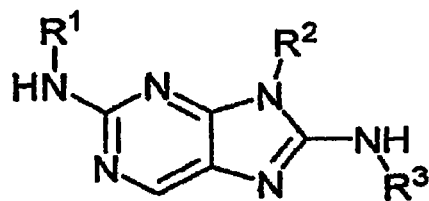
因此，已经提出，鉴于蛋白激酶途径细胞内信号链的复杂性，为了取得有意义的临床活性，可能需要能同时影响多重途径的药剂。事实上，已知某些激酶药物，例如 Gleevec[®]，确实同时靶向数种激酶。Gleevec[®]主要靶向含 abl 激酶的突变体融合蛋白，该蛋白是通过 9:22 染色体易位而形成；Gleevec[®]也靶向 c-kit，一种胃肠道间质肿瘤(GIST)中涉及的酪氨酸激酶。然而，在最近的临床试验中，患者已经发展出对 Gleevec[®]的抵抗，或者对治疗显示不完全反应。

因此，仍然需要新的激酶调节剂。

本申请第二部分中引用或者标出的任何参考文献不能被理解为承认该参考文献是本申请的现有技术。

3. 发明概述

本发明提供具有以下结构式(I)的化合物：



(I)

和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、和药物前体，其中的 R^1 、 R^2 、和 R^3 如同本文定义的那样。

具有结构式(I)的化合物，或者其药学上可接受的盐、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、或药物前体(本文中全部被称为“氨基嘌呤化合物”)，可用于治疗或者预防癌症、心血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、炎症病症、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、中枢神经系统(CNS)损伤/损害、或者通过抑制激酶途径可治疗或可预防的病症，在一个实施方案中该激酶途径是 JNK 途径。

本发明进一步提供了包含有效量氨基嘌呤化合物的组合物，和包含有效量氨基嘌呤化合物和药学上可接受的载体或者运载体的组合物。这些组合物可用于治疗或者预防癌症、心血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、炎症病症、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、中枢神经系统(CNS)损伤/损害、或者通过抑制激酶途径可治疗或可预防的病症，在一个实施方案中该激酶途径是 JNK 途径。

本发明进一步提供了治疗或者预防癌症、心血管疾病、肾病、炎症病症、代谢病症、自身免疫性疾病、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、中枢神经系统(CNS)损伤/损害、或者通过抑制激酶途径(在一个实施方案中该激酶途径是 JNK 途径)可治疗或可预防的病症的方法，包括对需要治疗或者预防的患者施用有效量氨

基嘌呤化合物。

在一个实施方案中，氨基嘌呤化合物靶向以下激酶中的两种或者更多种：src 激酶家族的激酶、Rsk 激酶家族的激酶、CDK 家族的激酶、MAPK 激酶家族的激酶、和酪氨酸激酶例如 Fes、Lyn 和 Syk 激酶。该药剂可以靶向同一家族中的两种或更多种激酶，或可以靶向代表两种或更多种激酶家族或种类的激酶。

本发明进一步提供包含或涂敷了有效治疗或者预防心血管疾病或者肾病的量的氨基嘌呤化合物的支架(例如支架植入物)。

通过参考发明的详细描述和实施例(其中举例说明了非限制性的实施方案)，可以更充分地理解本发明的实施方案。

4. 发明详述

4.1 定义

“C₁₋₆ 烷基”基团是饱和的直链或支链的非环的烃，具有 1 到 6 个碳原子。代表性的-(C₁₋₆ 烷基)包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、和正己基；而饱和的支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。-(C₁₋₆ 烷基)可以是取代的或者未取代的。

“烷氧基”基团是-O-(C₁₋₆ 烷基)基团，其中 C₁₋₆ 烷基如上面所定义，烷氧基包括 -OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、-O(CH₂)₅CH₃ 等。

“烷氧基烷基”基团是-(C₁₋₆ 烷撑)-O-(C₁₋₆ 烷基)，其中的各个 C₁₋₆ 烷基独立地是如上面所定义的 C₁₋₆ 烷基，包括 -CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、

$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 等。

“烷基”基团是单烷基或者二烷基，例如， $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-10} \text{ 环烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{3-10} \text{ 环烷基})(\text{C}_{3-10} \text{ 环烷基})$ 、或者 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})(\text{C}_{3-10} \text{ 环烷基})$ ，其中的各个 C_{1-6} 烷基和 C_{3-10} 环烷基独立地是，如同本文定义的那样，烷基包括但不限于 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}((\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)_2$ 、和 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。

“氨基羰基”基团是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 基团，其中的各个 R 独立地是氢或者如上面定义的 C_{1-6} 烷基，其中每个 C_{1-6} 烷基可以被任选取代。

“氨基烷基”基团是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 基团，其中的各个 R 独立地是氢或者如上面定义的 C_{1-6} 烷基，其中每个 C_{1-6} 烷基可以被任选取代。

“酰氨基”基团是被一个或多个 NR_2 基团取代的 C_{1-6} 烷基，其中的 R 是氢或者如上面定义的 C_{1-6} 烷基，其中每个 C_{1-6} 烷基可以被进一步任选取代。

“烷基磺酰氨基”基团是 $-\text{NR}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基基团，其中的 R 是氢或者如上面定义的 C_{1-6} 烷基，其中每个 C_{1-6} 烷基可以被任选取代。

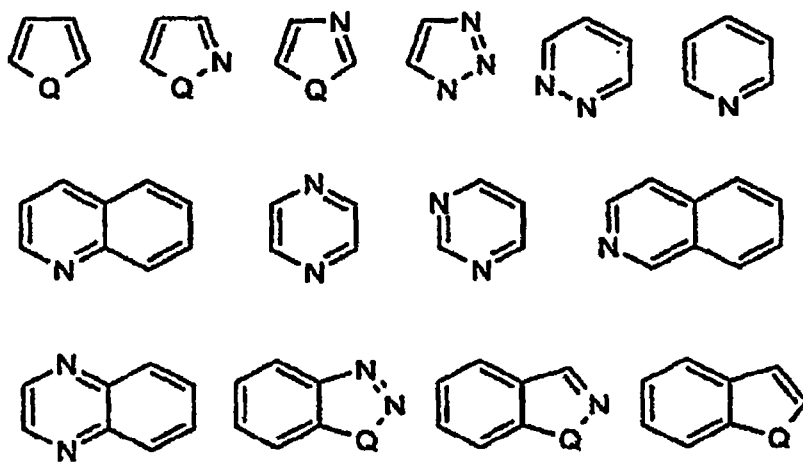
“ C_{3-10} 环烷基”基团是具有 3 到 10 个碳原子的环烷基，具有可被 1 到 3 个烷基任选取代的单环或者多元稠环或桥环。这样的环烷基包括，例如单环结构，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等，或者多环或桥环结构，例如金刚烷基等。 $-(\text{C}_{3-10} \text{ 环烷基})$ 基团可以是取代的或者未取代的。取代的环烷基基团包括，例如环己酮等。

“羧基”是 $-\text{COOH}$ 基团。

“卤素”是氟、氯、溴、或者碘。

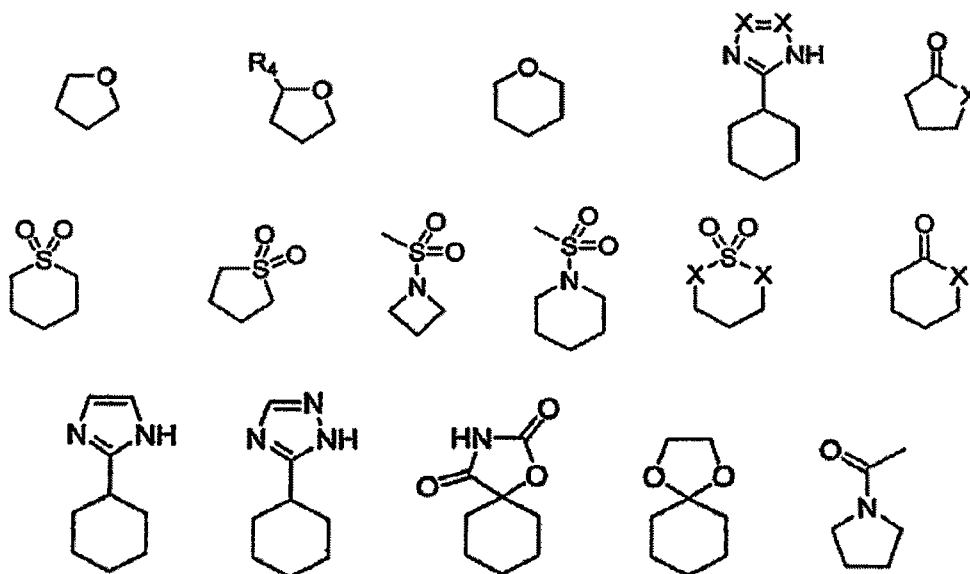
“芳基”基团是不饱和的芳香性碳环基团，具有 6 到 14 个碳原子，具有单环(例如苯基)或者多元稠环(例如萘基或者蒽基)。具体的芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以被取代或者未取代。

“C₃₋₁₀ 杂芳基”基团是芳基环体系，在芳香性杂环体系中具有 1 到 4 个作为环原子的杂原子，其中其余原子是碳原子。合适的杂原子包括氧、硫、和氮。在某些实施方案中，杂环体系是单环的或者双环的。非限制性实施例包括：



其中 Q 是 CH₂、C=CH₂、O、S、或者 NH。-(C₃₋₁₀ 杂芳基)可以是取代的或者未取代的。

“C₃₋₁₀ 杂环基”是芳香性的或者非芳香性的环烷基，具有 3 到 10 个环原子，其中的 1 到 4 个环碳原子独立地被 O、S 和 N 等杂环原子代替。杂环的代表性实例包括但不限于氮杂环丁烷、苯并呋喃基、苯并噻吩、吲哚基、苯并吡唑基、香豆素基、异喹啉基、吗啉基、吡咯基、吡咯烷基、苯硫基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、喹啉基、嘧啶基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、(1,4)-二氧杂环己烷、(1,3)-二氧戊烷、4,5-二氢-1H-咪唑基、四氢吡喃、四氢呋喃、和四唑基。其它非限制性实例包括：



包括它们的立体异构体和对映异构体,

其中, X 每次出现独立地是 CH_2 、O、S、或者 N, R^4 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基。-(C_{3-10} 杂芳基) 可以是取代的或者未取代的。-(C_{3-10} 杂环基) 可以是取代的或者未取代的。

“杂环羰基”是 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-10}$ 杂环基团, 其中 C_{3-10} 杂环基是如同本文描述的那样, 其中, C_{3-10} 杂环基可以是任选取代的。

“羟烷基”是被一个或多个羟基取代的如同上面描述的烷基。

在一个实施方案中, 当本文所描述的基团被说成是“取代的”时, 它们可以被任何对氨基嘌呤化合物活性没有不良影响的单个或多个取代基取代。取代基的实例是本文披露的示例性化合物和实施方案中的那些取代基, 以及卤素(氯、碘、溴、或者氟); C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; 羟基; C_{1-6} 烷氧基; 氨基; 硝基; 硫醇; 硫醚; 亚胺; 氰基; 酰氨基; 膦酰; 膦; 羧基; 硫代羰基; 磺酰基; 磺酰胺; 酮; 醛; 酯; 氧(=O); 卤代烷基(例如三氟甲基); $\text{B}(\text{OH})_2$, 碳环的环烷基, 它可以是单环的, 或者是稠合或未稠合的多环的(例如环丙基、环丁基、环戊基、或者环己基), 或者杂环烷基, 它可以是单环的, 或者是稠

合或未稠合的多环的(例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、或者噻嗪基); 碳环或者杂环的、单环或者稠合或未稠合的多环芳基(例如苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并苯硫基、或者苯并呋喃基); 氨基(伯氨基、仲氨基、或者叔氨基); O-低级烷基; O-芳基, 芳基; 芳基-低级烷基; CO_2CH_3 ; CONH_2 ; $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$; NH_2 ; SO_2NH_2 ; OCHF_2 ; CF_3 ; OCF_3 。

“JNK”指 JNK1、JNK2、或者 JNK3 基因表达的蛋白, 或者它的同工型(Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B., 和 Davis, R.J. *The EMBO J.* 15:2760-2770(1996))。

本文使用的术语“药学上可接受的盐”, 指用药学上可接受的无毒的酸或者碱制备的盐, 包括无机酸和碱, 和有机酸和碱。氨基嘌呤化合物的合适的药学上可接受的碱添加盐包括但不限于用铝、钙、锂、镁、钾、钠、和锌制成的金属盐, 或者用赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)、和普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒的酸, 包括但不限于无机和有机酸, 例如乙酸、褐藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯基磺酸、甲酸、反丁烯二酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、顺丁烯二酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、和对甲苯磺酸。特定的无毒的酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、和甲烷磺酸。因此, 特定的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它的盐是本领域中熟知的, 参见, 例如, *Remington's Pharmaceutical Sciences*,

第十八版, Mack Publishing, Easton, PA (1990), 或者 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第十九版, Mack Publishing, Easton, PA (1995)。

本文使用的术语“多晶型”和相关术语,指氨基嘌呤化合物由于分子在晶格中的次序而具有不同物理性质的固体形式。固体形式的不同物理性质影响药物参数,例如储存稳定性、压缩性、和密度(在配方和产品制造中很重要),以及溶解速率(测定生物利用度的重要因子)。稳定性的不同可能源于化学反应活性的变化(例如不同的氧化反应,当剂量形式由一种固体形式组成时,比由另一种固体形式组成时更快速地褪色)、或者机械变化(例如片剂在储存中崩解,因为具动力学优势的多晶型转换成了热力学上更加稳定的固体形式)、或者两者(例如一种固体形式的片剂在高湿度下更容易崩解)。由于溶解度/溶出度不同,在极端情况下,某些固体形式的转变可能导致药力丧失,或者,在另一种极端情况下,导致毒性。另外,晶体的物理性质可能在加工中是重要的,举例来说,一种固体形式可能更容易形成溶剂化物,或者可能不容易过滤和洗涤出杂质(即,在一种固体形式和另一种之间比较,颗粒形状和大小分布可能是不同的)。

本文使用的术语“包合物”,除非另外指出,指氨基嘌呤化合物或者它的盐,是包含空间(例如通道)的晶格形式,其内捕获有客体分子(例如溶剂或水),或者氨基嘌呤化合物是客体分子的晶格形式。

本文使用的术语“水合物”,除非另外指出,指氨基嘌呤化合物或者它的盐,进一步包含化学计量或者非化学计量的通过非共价分子间力结合的水。

本文使用的术语“溶剂化物”,除非另外指出,指氨基嘌呤化合物或者它的盐,进一步包含化学计量或者非化学计量的通过非共价分子间力结合的溶剂。

本文使用的术语“药物前体”,除非另外指出,指氨基嘌呤化合物的衍生物,

其在生物环境下(在体外或者体内)可以水解、氧化、或者发生其它反应，以提供活性化合物，特别是氨基嘌呤化合物。药物前体的实例包括但不限于包含可生物水解部分的氨基嘌呤化合物的衍生物和代谢物，可生物水解部分例如可以是可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲、和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中，具有羧基官能团的化合物的药物前体，是羧酸的低级烷基酯。通过将分子中存在的任何羧酸部分酯化，羧酸酯可方便地形成。药物前体一般可以使用熟知的方法制备，例如在 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 第六版(Donald J. Abraham 编辑, 2001, Wiley)和 *Design and Application of prodrugs*(H. Bundgaard 编辑, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfbh)中描述的那些。

本文使用的术语“立体异构体”或者“立体异构纯”，除非另外指出，指氨基嘌呤化合物的一种立体异构体，基本上不含该化合物的其它立体异构体。举例来说，具有一个手性中心的立体异构纯的化合物，基本不含该化合物的相对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物，基本不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物，包含大于约 80%重量的该化合物的一种立体异构体，而该化合物其它立体异构体的含量少于约 20%重量；包含大于约 90%重量的该化合物的一种立体异构体，而该化合物的其它立体异构体的含量少于约 10%重量；包含大于约 95%重量的该化合物的一种立体异构体，而该化合物的其它立体异构体的含量少于约 5%重量；或者包含大于约 97%重量的该化合物的一种立体异构体，而该化合物的其它立体异构体的含量少于约 3%重量。氨基嘌呤化合物可以具有手性中心，而且可以以外消旋物、单独的对映异构体或非对映异构体、以及它们的混合物存在。

所有这样的异构形式、包括它们的混合物都包括在本文披露的实施方案之内。

多种氨基嘌呤化合物包含一个或多个手性中心，而且可以以对映异构体的外消旋混合物、非对映异构体的混合物、或者对映纯或光学纯的化合物存在。这样的氨基嘌呤化合物的立体异构纯形式的用途，以及那些形式的混合物的用途，都包含在本文披露的实施方案中。举例来说，包含了等量或者不等量的具体氨基嘌呤化合物的对映异构体的混合物，可以在本文披露的方法和成分中使用。使用标准技术，例如手性柱或者手性拆分剂，这些异构体可以被不对称合成或者分离。参见，例如 Jacques, J.等, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H.等, *Tetrahedron* 33:2725(1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第 268 页(E.L. Eliel 编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

也应该注意到，氨基嘌呤化合物包含 E 和 Z 异构体、或者它们的混合物，以及顺式和反式异构体、或者它们的混合物。在某些实施方案中，氨基嘌呤化合物是分离的 E 或者 Z 异构体。在其它实施方案中，氨基嘌呤化合物是 E 和 Z 异构体的混合物。

与氨基嘌呤化合物有关的术语“有效量”，可以指能够治疗或者预防本文披露的疾病例如癌症、心血管疾病、肾病、自身免疫性疾病、炎症病症、黄斑变性、缺血-再灌注损伤、疼痛和相关的综合症、疾病相关的消瘦、石棉相关病症、肺动脉高压、中枢神经系统(CNS)损伤/损害、或者通过抑制激酶途径可治疗或可预防的病症(在一个实施方案中是 JNK 途径)的量。

本文使用的术语“黄斑变性”，包含了所有形式的黄斑变性疾病而无论患者

的年龄，尽管某些黄斑变性疾病在某些年龄组中是更加常见的。这些黄斑变性包括但不限于 Best 氏病或者卵黄样黄斑(在年龄低于约七岁的患者中最常见)；Stargardt 氏病、青少年黄斑营养不良、或者眼底黄色斑点症(在年龄约五岁和约二十岁之间的患者中最常见)；Behr 氏病、Sorsby 氏病、Doyme 氏病、或者蜂巢状营养不良(在年龄约三十岁和约五十岁之间的患者中最常见)；和年龄相关的黄斑变性(在年龄约六十岁或者更老的患者中最常见)。在一个实施方案中，黄斑变性疾病的病因是遗传性的。在另一个实施方案中，黄斑变性疾病的病因是物理损伤。在另一个实施方案中，黄斑变性疾病的病因是糖尿病。在另一个实施方案中，黄斑变性疾病的病因是营养不良。在另一个实施方案中，黄斑变性疾病的病因是感染。

本文使用的词组“缺血-再灌注损伤”包括在手术中发生的或者作为手术结果发生的损伤，手术包括但不限于冠状动脉搭桥手术、经皮腔内冠状动脉成形术、整形手术、器官/血管手术、斑块/肿瘤切除手术、或者器官/组织移植手术(供体或者受体)。词组“缺血-再灌注损伤”也包括移植前在体外发生的器官或组织损伤。

本文使用的词组“疼痛和相关的综合症”，包括伤害性疼痛，例如由物理外伤(例如皮肤的切伤或挫伤；或者化学灼伤或热烧伤)、骨关节炎、类风湿性关节炎、或者肌腱炎导致的疼痛；肌筋膜疼痛；神经病理性疼痛，例如与以下疾病相关的疼痛：中风、糖尿病神经病变、梅毒神经病变、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、纤维肌痛、或者因医源性痛性神经病变，例如由药物如长春新碱、万珂(velcade)、或者沙利度胺引起的；或者混合疼痛(即同时具有伤害性和神经病理性成分的疼痛)。可以通过对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物来治疗或者预防的更多类型的疼痛，包括但不限于内脏痛；头痛(例

如偏头痛); CRPS; CRPS I 型; CRPS II 型; RSD; 反射性神经血管营养不良; 反射性营养不良; 交感性维持的疼痛综合症; 灼痛; 创伤后骨萎缩; 痛觉神经营养不良; 肩手综合症; 外伤后的营养不良; 植物神经功能障碍; 癌症相关的疼痛; 幻肢疼痛; 慢性疲劳综合症; 手术后的疼痛; 脊髓损伤疼痛; 中风后的中枢性疼痛; 神经根病变; 皮肤对温度、轻微碰触敏感或者颜色改变(触诱发痛); 来自高热或者低温病症的疼痛; 和其它的疼痛病症(例如糖尿病神经病变、梅毒神经病变、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛)。

术语“疾病相关的消瘦”, 指与疾病例如 HIV、AIDS、癌症、终末期肾病、肾衰竭、慢性心脏病、阻塞性肺病、肺结核、类风湿性关节炎、慢性炎症性疾病(例如硬皮病或者混合的结缔组织疾病)、或者慢性传染病(例如骨关节炎或者细菌性心内膜炎)相关的消瘦(例如, 在身体组织的衰弱期间, 物理体积的丧失)。

术语“石棉相关的疾病”包括疾病和病症例如恶性间皮瘤、石棉肺、恶性胸腔积液、良性胸腔积液、胸膜斑、胸膜钙化、弥漫性胸膜增厚、球形肺不张、和支气管肺癌, 以及石棉相关的疾病和病症的症状, 例如呼吸困难、隔膜的闭塞、射线可透的胸膜的被单样套子、胸腔积液、胸膜增厚、胸腔尺寸减少、胸腔不适、胸腔疼痛、容易疲劳、发热、盗汗、和体重减轻。

术语“肺动脉高压”包括特征为肺动脉压力持续提高的疾病, 以及与肺动脉高压相关的症状, 例如呼吸困难、疲劳、虚弱、胸腔疼痛、反复晕厥、惊厥、眩晕、神经功能障碍、腿部水肿、和心悸。

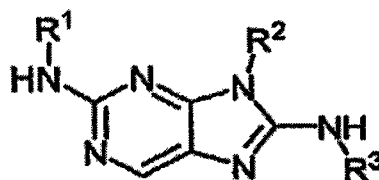
术语“中枢神经系统(CNS)损伤/损害”, 包括但不限于原发性脑损伤、继发性脑损伤、外伤性脑损伤、局部脑损伤、弥漫性轴索损伤、头部损伤、脑震荡、脑震荡后综合症、脑挫裂伤、硬膜下血肿、表皮血肿、外伤后的癫痫、

长期植物状态、完全脊髓损伤、不完全脊髓损伤、急性脊髓损伤、亚急性脊髓损伤、慢性脊髓损伤、中央脊髓综合症、Brown-Sequard 综合症、前侧脊髓综合症、脊髓圆锥综合症、马尾神经综合症、神经性休克、脊髓休克、意识障碍水平改变、头痛、恶心、呕吐、记忆丧失、眩晕、复视、视力障碍、情绪不稳、睡眠障碍、易怒、注意力无法集中、神经质、行为障碍、认知障碍、和惊厥。

术语“患者”包括动物，包括但不限于动物如母牛、猴子、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔子、或者豚鼠，在一个实施方案中是哺乳动物，在另一个实施方案中是人。

4.2 氨基嘌呤化合物

本发明提供具有以下结构式(I)的氨基嘌呤化合物：



(I)

和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、对映异构体、和药物前体，

其中：

R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基；

R^2 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基；和

R^3 是被一个或多个卤素取代的芳基, 或者被一个或多个卤素取代的 C_{3-10} 杂芳基, 其中, 所述芳基或者 C_{3-10} 杂芳基进一步任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羰基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代。

在一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是苯基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是取代的苯基, 在一个实施方案中是烷氧基取代的苯基, 在一个实施方案中是对-烷氧基取代的苯基, 而且在一个实施方案中是对-甲氧基取代的苯基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是间-烷氧基取代的苯基, 在一个实施方案中是间-甲氧基取代的苯基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是三氟甲基取代的苯基, 在一个实施方案中是对-三氟甲基取代的苯基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是 C_{1-6} 烷基, 在一个实施方案中是异丙基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是对-卤素取代的苯基, 在一个实施方案中是对-氟取代的苯基。

在另一个实施方案中, 具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 R^1 是对- C_{1-6} 烷基取代的苯基, 在一个实施方案中是对-甲基取

代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是邻-卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻-氟取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是间,对-二卤素取代的苯基，在一个实施方案中是间,对-二氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是间-氰基取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是对- C_{3-10} 杂环基取代的苯基，在一个实施方案中是对-吗啉基取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是对-磺酰基取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是 C_{3-10} 杂芳基，在一个实施方案中是吡啶或者吡啶酮。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是 C_{3-10} 杂环基，在一个实施方案中是哌啶、哌啶-2-酮、吡咯烷酮、或者四氢吡喃。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是 N 取代的哌啶，在一个实施方案中是 N-磺酰基取代的哌啶。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤

化合物，其中的 R^1 是 C_{3-10} 环烷基，在一个实施方案中是环己基、环戊基、或者环丙基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是取代的 C_{3-10} 环烷基，在一个实施方案中是被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、杂环羰基、氨基羰基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代的 C_{3-10} 环烷基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是取代的 C_{3-10} 环烷基，在一个实施方案中是被一个或多个烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、酰胺、酰胺烷基、羧基、杂环羰基、磺酰胺、或者磺酰氨基烷基取代的 C_{3-10} 环烷基。具体的 C_{3-10} 环烷基是环己基和环戊基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是被一个或多个烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、酰胺、酰胺烷基、羧基、杂环羰基、磺酰胺、或者磺酰氨基烷基取代的环己基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是 C_{1-6} 烷基，在一个实施方案中是甲基、乙基、丙基(例如，正丙基或者异丙基)、或者丁基(例如异丁基)。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是取代的 C_{1-6} 烷基，在一个实施方案中是被苯基、羟基、 C_{3-10} 环烷基、或者环氧乙烷取代的 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤

化合物，其中的 R^1 是苄基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^1 是取代的 C_{1-6} 烷基，在一个实施方案中是被 C_{3-10} 杂环基(例如，哌啶或者吡咯烷)取代的 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 是取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基，在一个实施方案中是环己基、环戊基、环丁基、或者环丙基。环己基和环戊基是具体的 C_{3-10} 环烷基。在一个实施方案中， C_{3-10} 环烷基的取代基包括 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、酰胺、酰胺烷基、羧基、杂环羰基、磺酰胺、和磺酰氨基烷基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 是被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、氨基烷基、酰胺、酰胺烷基、羧基、杂环羰基、磺酰胺、或者磺酰氨基烷基取代的环己基或环戊基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 是被一个或多个 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、杂环羰基、氨基羰基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基取代的环己基或环戊基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 是 C_{1-6} 烷基，在一个实施方案中是丁基(例如正丁基、异丁

基、或者叔丁基)、丙基(例如异丙基)、乙基、或者甲基。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是取代的 C_{1-6} 烷基,在一个实施方案中是被氰基、 C_{3-10} 环烷基、或者羟基取代的 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是取代的 C_{1-6} 烷基,在一个实施方案中是被 C_{3-10} 杂环基(例如,哌啶或者吡咯烷)、羟基或者酰胺取代的 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是芳基,在一个实施方案中是苯基。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是 C_{3-10} 杂环基,在一个实施方案中是哌啶、哌啶-2-酮、四氢吡喃、四氢呋喃、或者氮杂环丁烷。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是 C_{3-10} 杂环基,在一个实施方案中是包含 C_{3-10} 杂环基的硫化物,包括但不限于 4-(1,1-二氧化)硫代吡喃基和 3-(1,1-二氧化)硫代呋喃基。在一个具体的实施方案中, R^2 是包含 C_{3-10} 杂环基的硫化物、磺酰基或者磺酰氨基。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是取代的 C_{3-10} 杂环基,在一个实施方案中是乙酰基取代的哌啶。

在另一个实施方案中,具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物,其中的 R^2 是取代或者未取代的 3-氧杂环丁基、3-四氢呋喃基、4-四氢吡喃基、4-哌啶基、4-(1-酰基)-哌啶基、4-(1-烷基磺酰基)哌啶基、3-吡咯烷

基、3-(1-酰基)吡咯烷基、或者3-(1-烷基磺酰基)吡咯烷基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是邻-卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻-氟或邻-氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是间-卤素取代的苯基，在一个实施方案中是间-氟或间-氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是对-卤素取代的苯基，在一个实施方案中是对-氟或对-氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是间,对-二卤素取代的苯基，在一个实施方案中是间,对-二氟或间,对-二氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是邻,间-二卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻,间-二氟取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是邻,对-二卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻,对-二氟取代的苯基、邻-氟-对-溴取代的苯基、或者邻-氟-对-氯取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是邻,邻-二卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻,邻-二氟取代的苯基、或者邻-氯-邻-氟取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤

化合物，其中的 R^3 是 2,4,6-三卤素取代的苯基，在一个实施方案中是三氟取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是邻-卤素取代的苯基，在一个实施方案中是邻-氟或邻-氯取代的和间-三氟甲基取代的苯基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是卤素取代的 C_{3-10} 杂芳基，在一个实施方案中是卤素取代的吡啶。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是氨基乙基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是五元杂环。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是包含 N 的五元杂环。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是包含 O 的五元杂环。

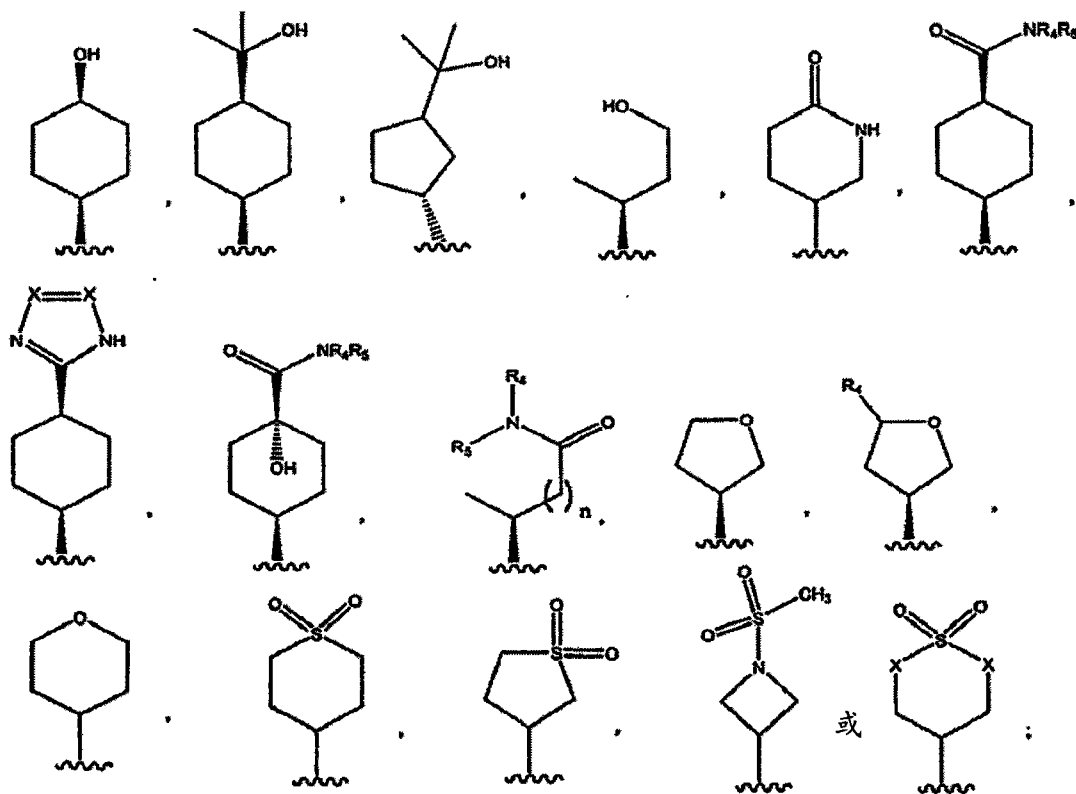
在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是 2-四氢呋喃基。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^2 不是 2-吡咯烷基。

在一个进一步的实施方案中，本发明提供具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物，和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、和药物前体，其中：

R^1 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基；

R^2 是：



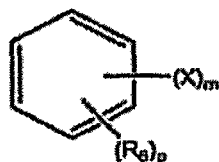
R^3 是芳基或者 C_{3-10} 杂芳基，各自被一个或多个卤素取代；

在每次出现时，X 独立地是 CH_2 、O、S 或者 N；

在每次出现时， R^4 和 R^5 独立地是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基；或者 R^4 、 R^5 以及与它们连接的 N 原子一起形成一个取代或未取代的 5-7 个原子的杂环基；而且

在每次出现时，n 独立地是 0 到 3 范围的整数。

在另一个实施方案中，具有结构式(I)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的 R^3 是：



其中:

在每次出现时, X 独立地是 F、Cl、Br、或者 I;

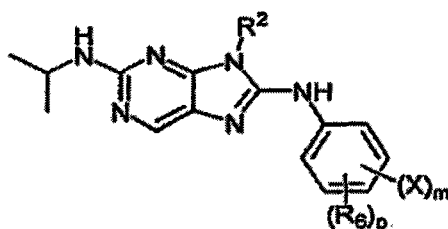
R_6 是 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羰基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基;

m 是整数, 范围从 1 到 5; 而且

p 是整数, 范围从 0 到 4。

在进一步的实施方案中, p 是整数, 范围从 1 到 4。

在进一步的实施方案中, 本发明提供具有以下结构式(II)的氨基嘌呤化合物:



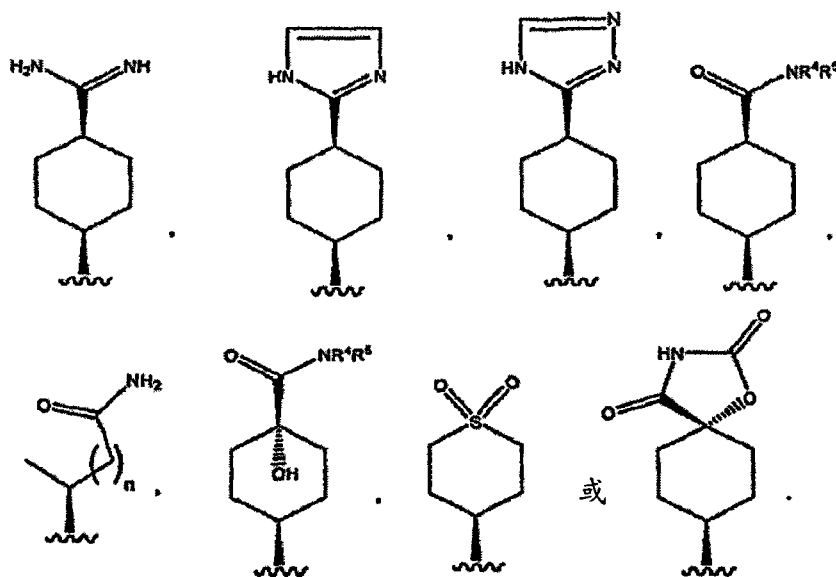
(II)

和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、对映异构体、和药物前体,

其中:

在每次出现时, X 独立地是 F、Cl、Br、或者 I;

R^2 是:



在每次出现时, R^4 和 R^5 独立地是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-10} 杂环基、或者取代或未取代的 C_{3-10} 杂芳基; 或者 R^4 和 R^5 与它们连接的 N 原子一起形成取代或未取代的 5-7 个原子的杂环基;

R_6 是 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基;

m 是整数, 范围从 1 到 5;

在每次出现时, n 是独立的整数, 范围从 0 到 3; 而且

p 是整数, 范围从 0 到 4。

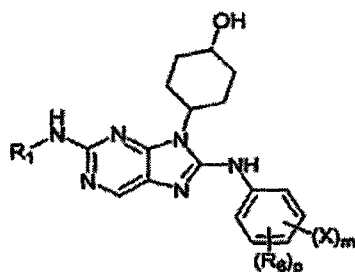
在一个实施方案中, 具有结构式(II)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物, 其中的 X 是氟。

在另一个实施方案中, 具有结构式(II)的氨基嘌呤化合物是氨基嘌呤化合物, 其中的 X 是氟, 而且 m 是 3。

在另一个实施方案中, p 是 0。

在另一个实施方案中, p 是整数, 范围从 1 到 4。

在进一步的实施方案中, 本发明提供具有以下结构式(III)的氨基嘌呤化合物:



(III)

和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、对映异构体、和药物前体,

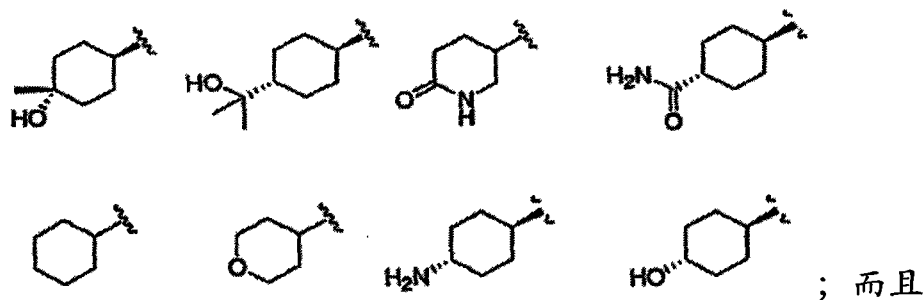
其中:

在每次出现时, X 独立地是 F、Cl、Br、或者 I;

m 是整数, 范围从 1 到 5;

p 是整数, 范围从 0 到 4;

R^1 是:



R_6 是 C_{1-6} 烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基、烷氨基、羧基、氨基羧基、氰基、酰氨基、烷基磺酰氨基、四唑基、三唑基、或者咪唑基。

在一个实施方案中, 具有结构式(III)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化

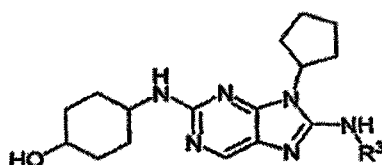
合物，其中的X是氟。

在另一个实施方案中，具有结构式(III)的氨基嘌呤化合物是下述氨基嘌呤化合物，其中的X是氟，而且m是3。

在另一个实施方案中，p是0。

在另一个实施方案中，p是整数，范围从1到4。

在一个实施方案中，本发明提供了具有以下结构式(IV)的氨基嘌呤化合物：

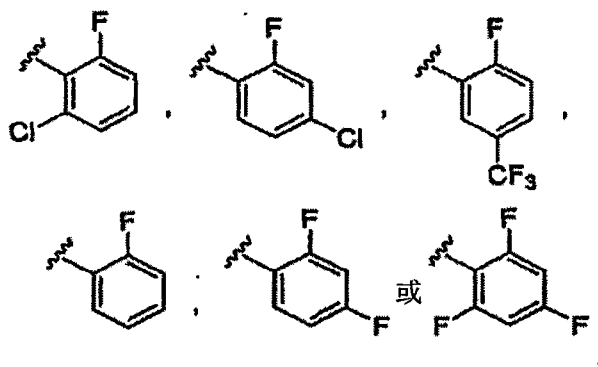


(IV)

和其药学上可接受的盐、多晶型物、包合物、溶剂化物、水合物、立体异构体、对映异构体、和药物前体，

其中：

R³ 是：



以下的 HPLC 方法被用来表征下面表 1 中的化合物。

方法 A = 5 → 70% 乙腈/水 (0.1%TFA)，20 分钟内。

方法 B = 20 → 100% 乙腈/水 (0.1%TFA)，20 分钟内。

方法 C = 5 → 50% 乙腈/水 (0.1%TFA)，20 分钟内。

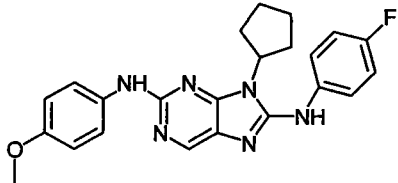
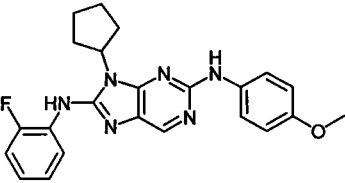
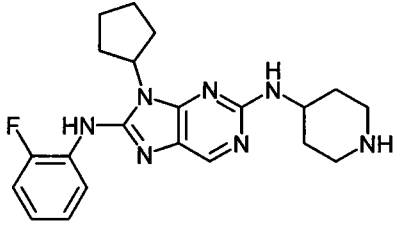
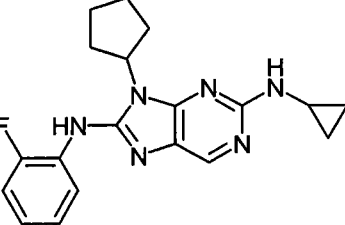
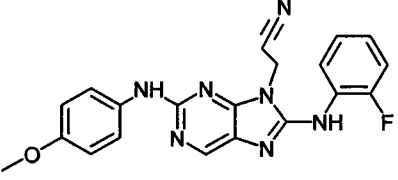
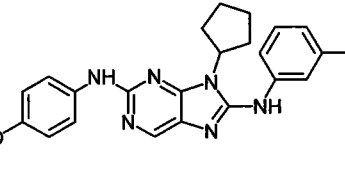
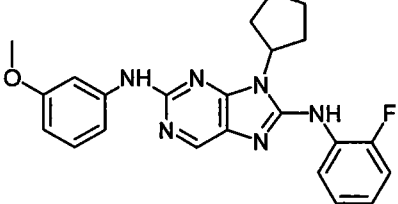
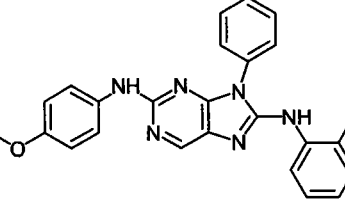
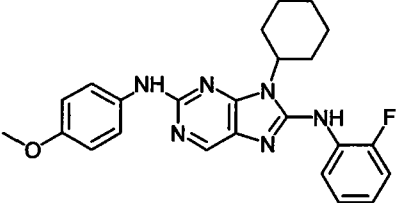
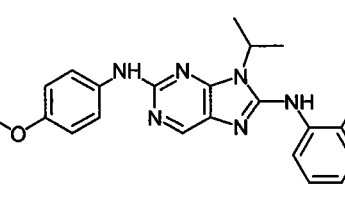
方法 D = 0 → 75% 乙腈/水 (0.1%TFA), 20 分钟内。

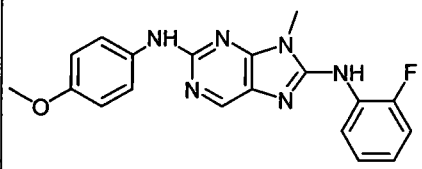
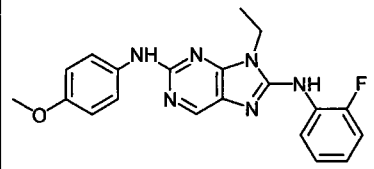
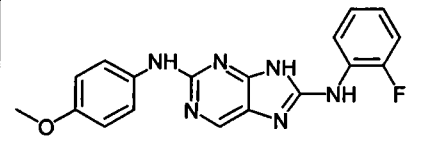
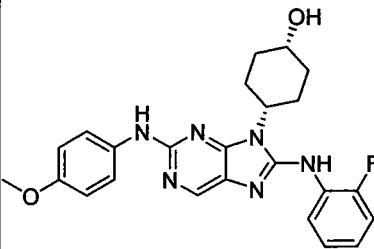
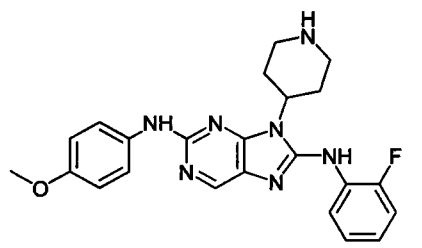
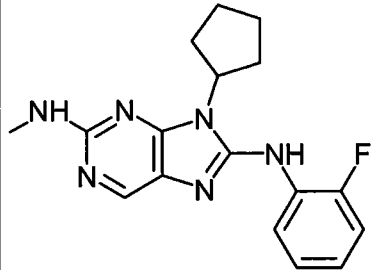
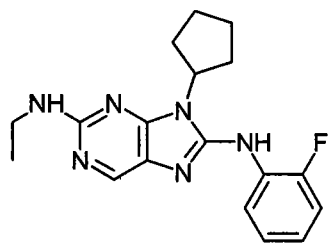
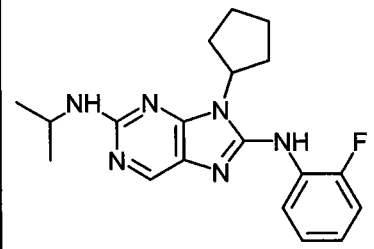
方法 E: 0 → 75% 乙腈/水(0.1%甲酸), 5 分钟内; 然后保持 75%乙腈/水 (0.1%甲酸) 2 分钟。

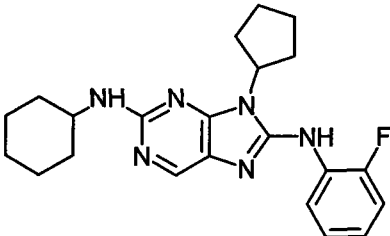
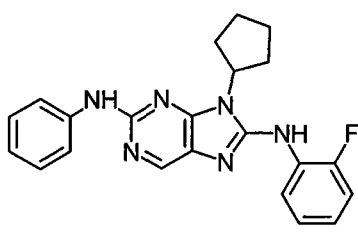
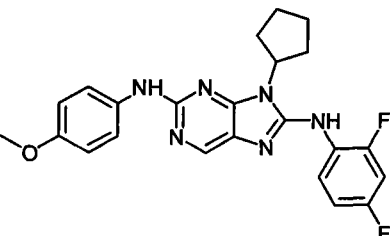
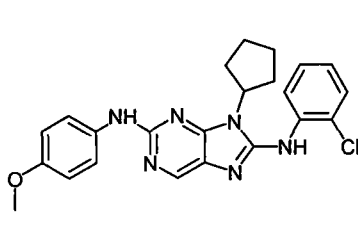
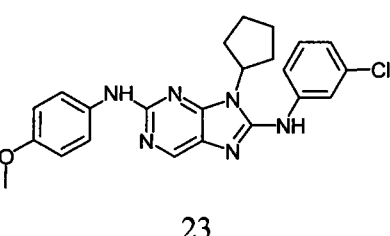
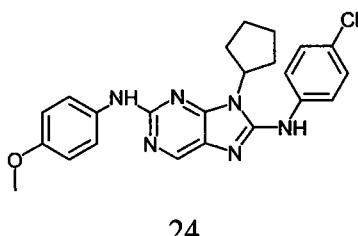
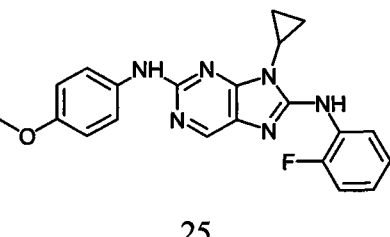
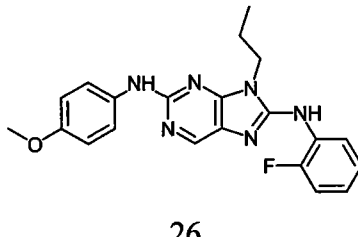
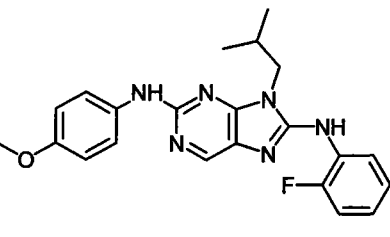
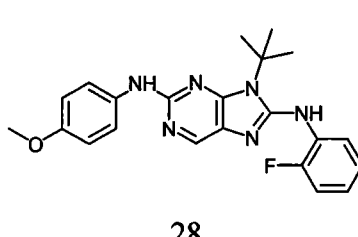
方法 F: 开始两分钟 10%乙腈/水 (0.1%甲酸), 从 2 分钟到 25 分钟 10-100% 乙腈/水 (0.1%甲酸)。

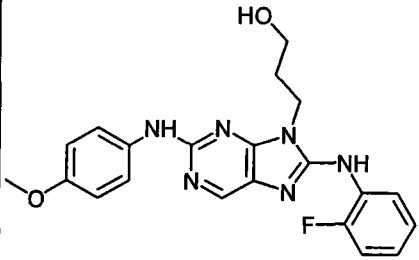
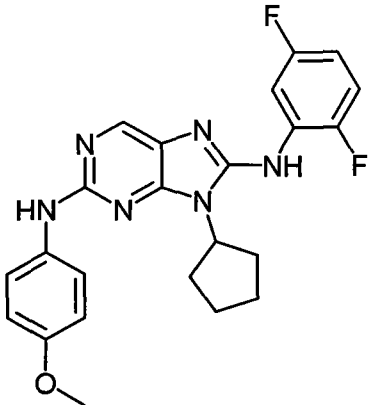
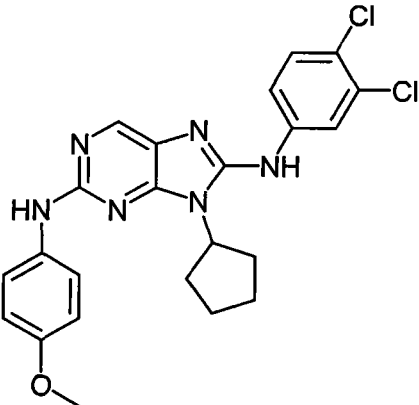
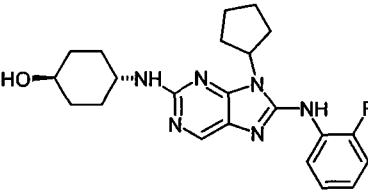
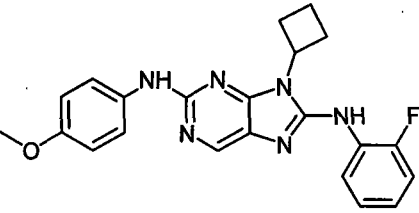
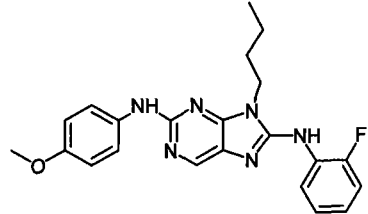
在下面的表 1 中, 列出了代表性的氨基嘌呤化合物。

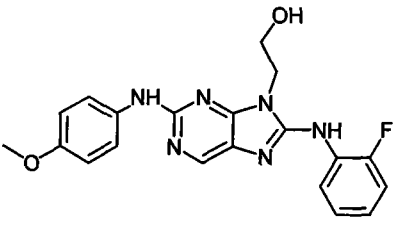
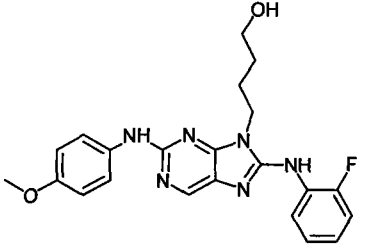
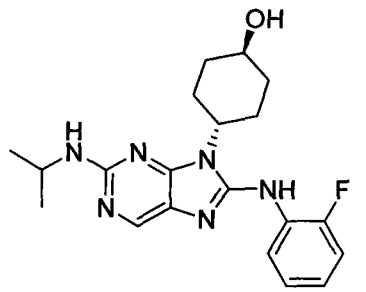
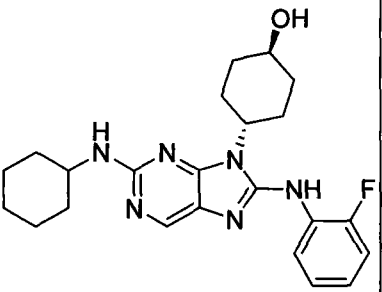
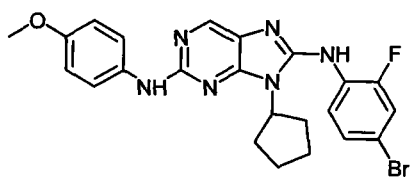
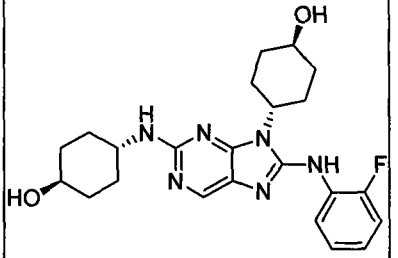
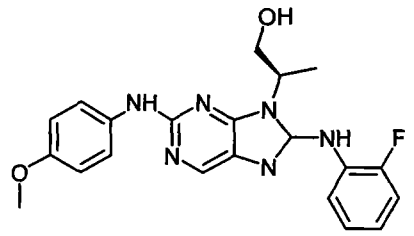
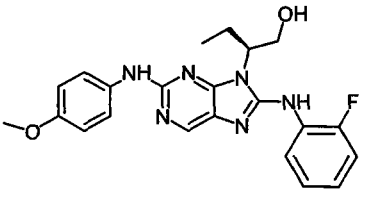
表 1

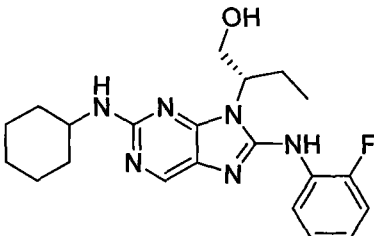
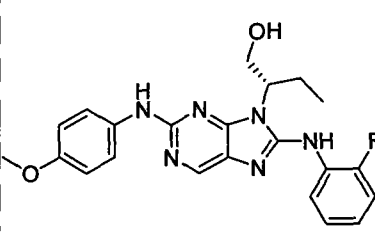
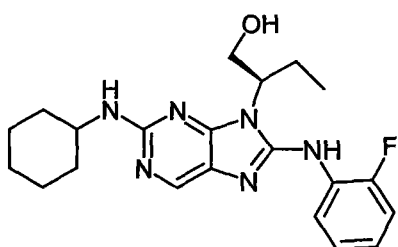
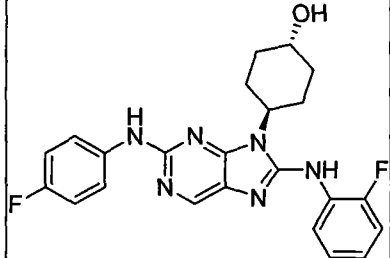
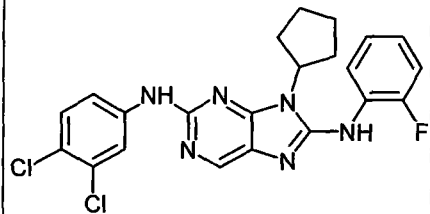
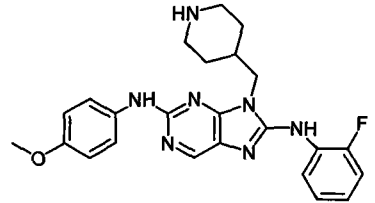
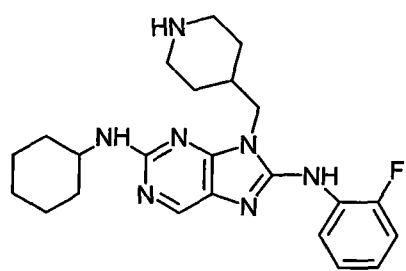
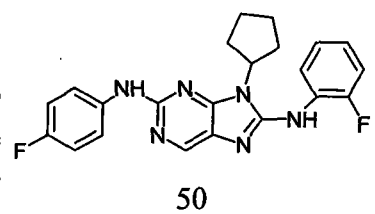
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 1	419.1 (10.32 / B)	 2	419.6 (9.40 / B)
 3	396.2 (2.51 / E)	 4	353.41 (3.49 / E)
 5	403.7 (15.98 / D)	 6	419.1 (10.57 / B)
 7	419.4 (9.517 / B)	 8	427.2 (9.3 / B)
 9	433.5 (9.817 / B)	 10	393.3 (8.950 / B)

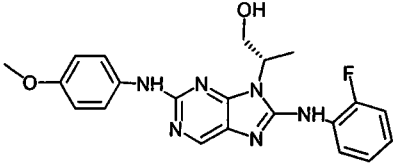
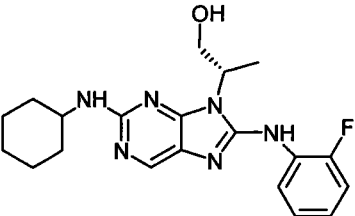
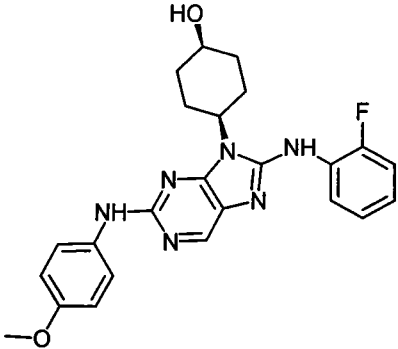
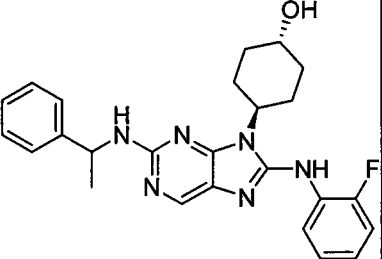
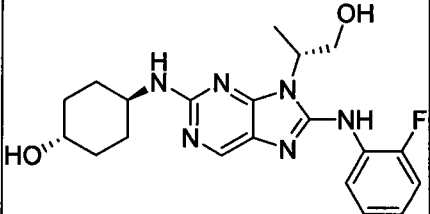
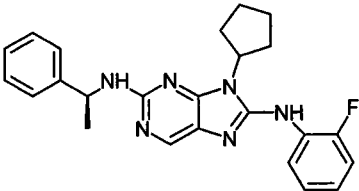
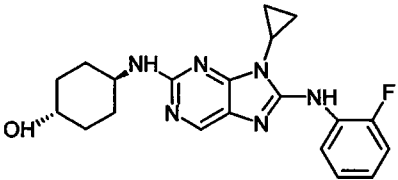
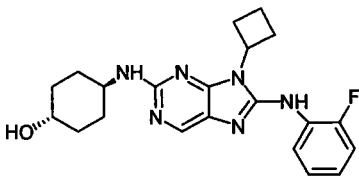
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 11	365.4 (8.083 / B)	 12	379.5 (8.517 / B)
 13	351.1 (8.98 / B)	 14	449.5 (7.967 / B)
 15	434.4 (6.283 / B)	 16	327.3 (8.433 / B)
 17	341.2 (8.883 / B)	 18	355.3 (9.267 / B)

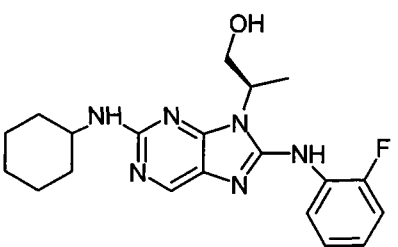
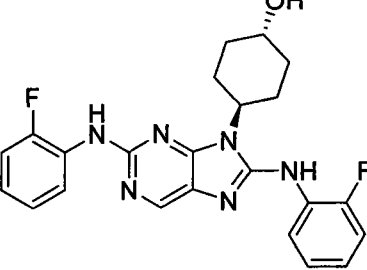
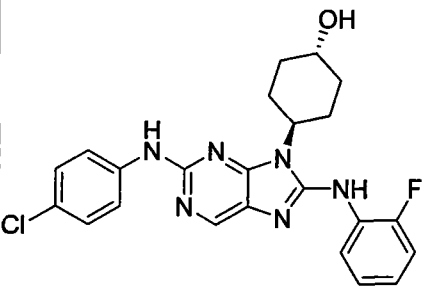
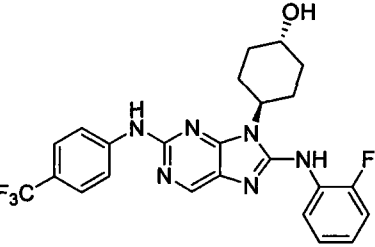
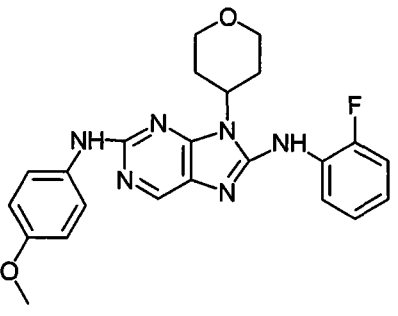
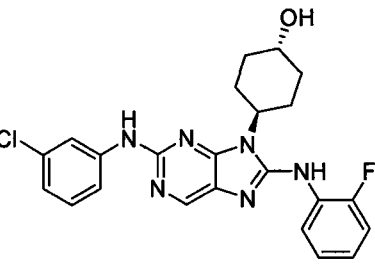
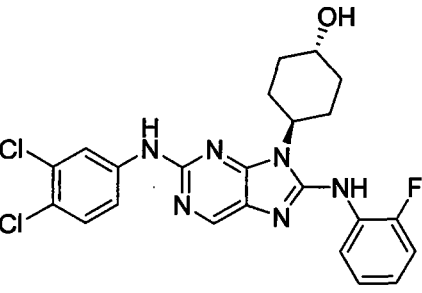
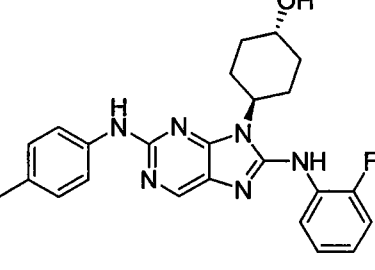
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 19	395.4 (10.183 / B)	 20	389.3 (9.533 / B)
 21	437.2 (9.37 / B)	 22	435.2 (10.89 / B)
 23	435.2 (10.89 / B)	 24	435.2 (10.89 / B)
 25	390.42 (8.717 / B)	 26	393.1 (8.917 / B)
 27	407.5 (9.317 / B)	 28	407.5 (9.467 / B)

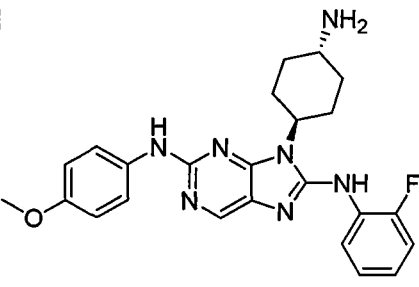
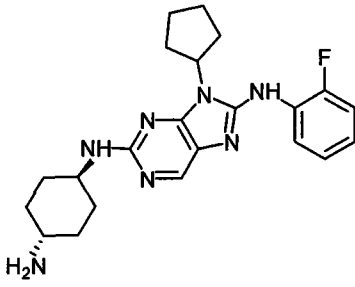
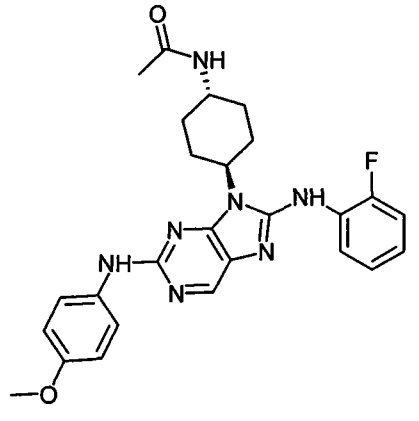
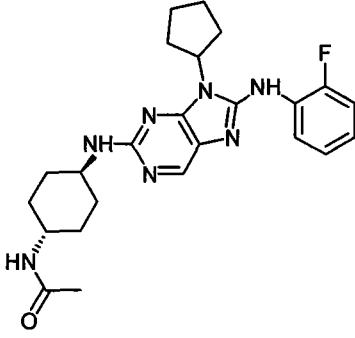
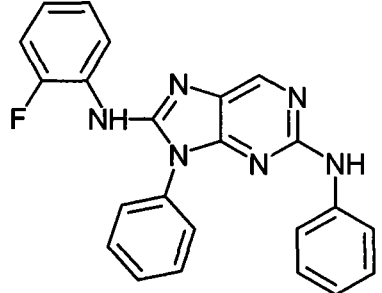
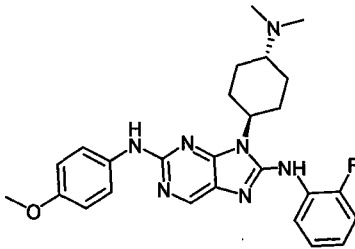
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 29	409.4 (10.583 / A)	 30	437.2 (13.94 / A)
 31	469.2 (15.06 / A)	 32	411.35 (3.27 / E)
 33	404.45 (13.388 / A)	 34	407.5 (10.315 / B)

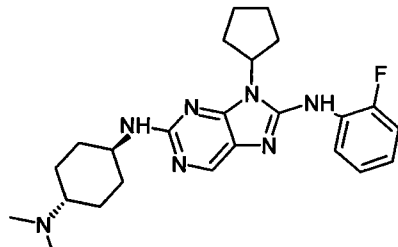
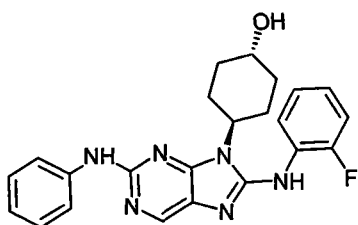
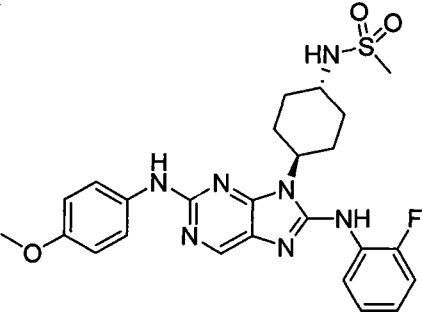
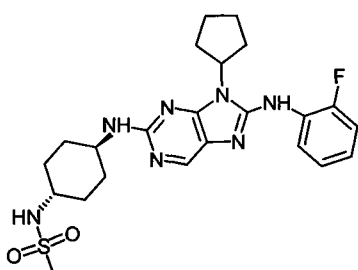
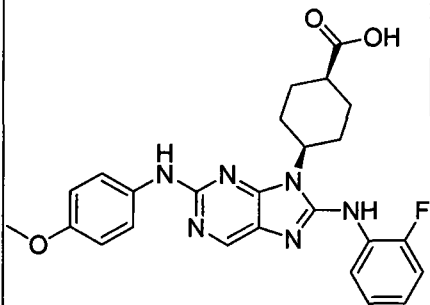
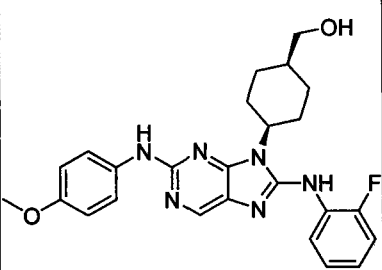
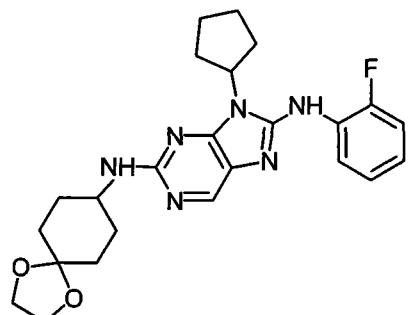
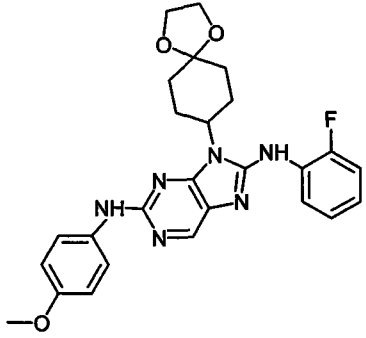
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 35	395.2 (12.1 / A)	 36	423.4 (11.68 / A)
 37	385.4 (11.164 / A)	 38	425.4 (8.25 / B)
 39	497.2 (18.04 / B)	 40	441.3 (13.557 / B)
 41	409.2 (9.216 / B)	 42	423.4 (8.633 / B)

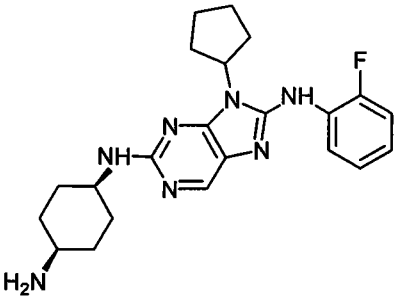
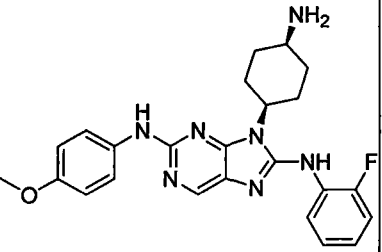
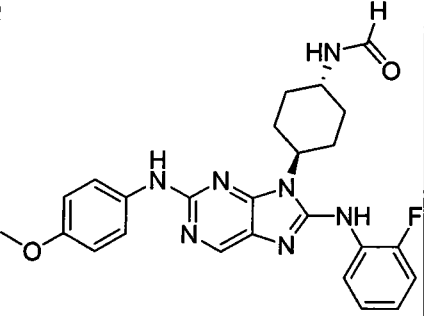
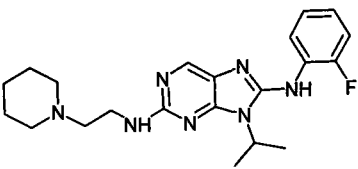
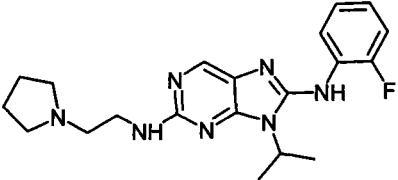
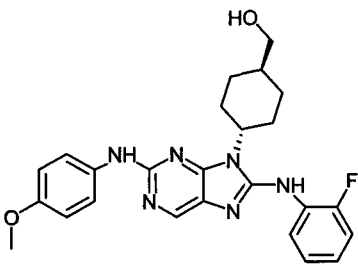
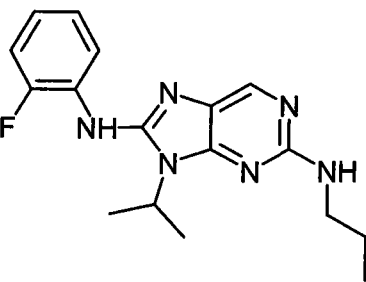
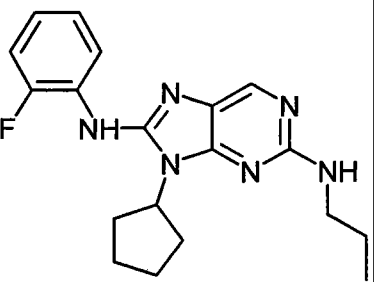
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 43	398.49 (9.067 / B)	 44	423.4 (8.633 / B)
 45	398.49 (9.067 / B)	 46	437 (8.82 / B)
 47	457.3 (11.82 / B)	 48	448.3 (8.867 / A)
 49	424.5 (9.083 / B)	 50	407.4 (10.37 / B)

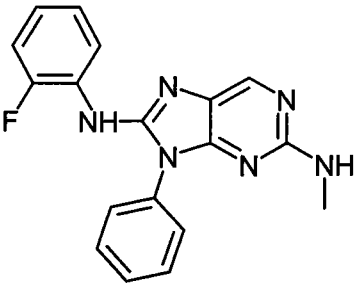
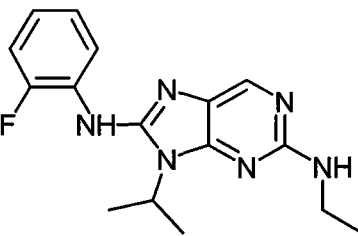
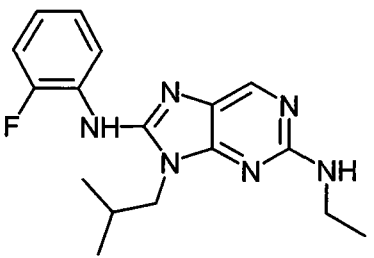
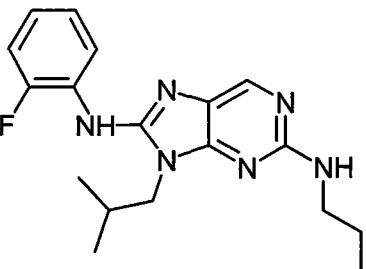
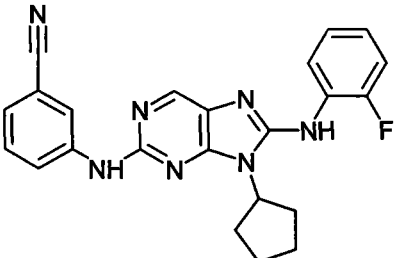
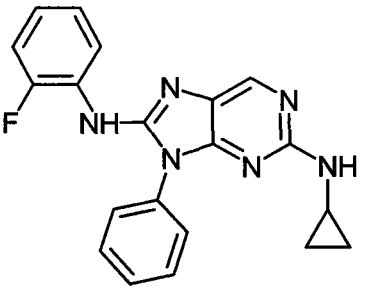
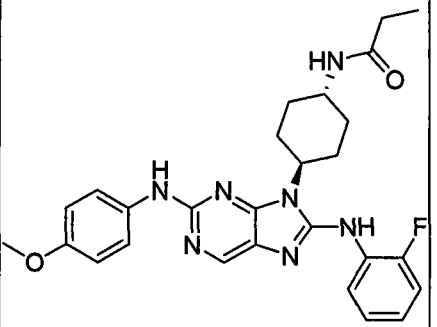
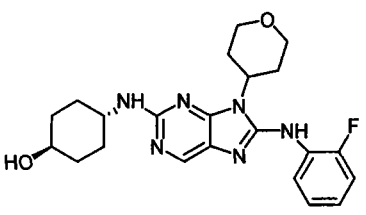
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 51	409.3 (9.269 / B)	 52	385 (9.643 / B)
 53	449.4 (10.717 / A)	 54	447.4 (11.63 / A)
 55	401.1 (8.757 / B)	 56	417.4 (9.65 / B)
 57	383.4 (11.5 / C)	 58	397.2 (12.286 / C)

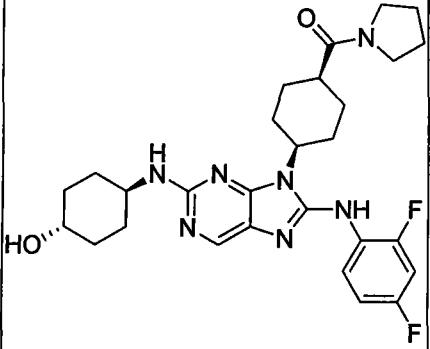
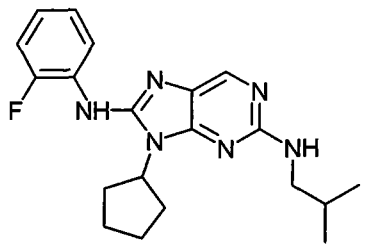
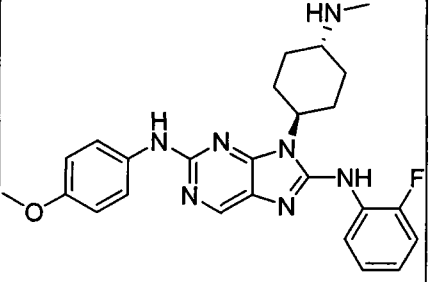
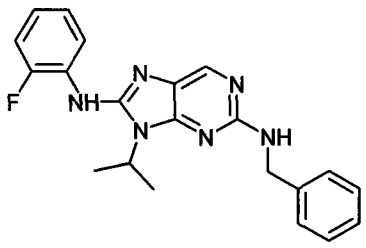
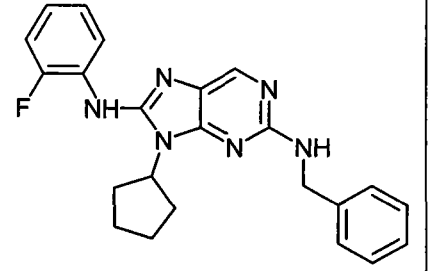
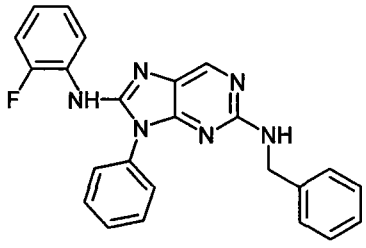
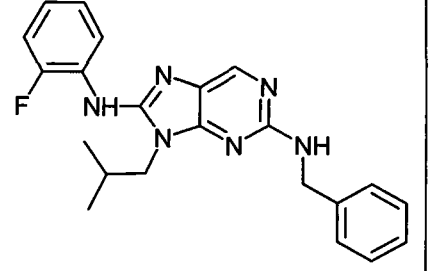
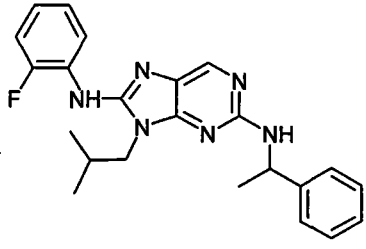
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 59	385.1 (10.496 / B)	 60	437.1 (7.58 / B)
 61	453.22 (8.28 / B)	 62	487 (8.87 / B)
 63	435.4 (8.133 / B)	 64	453.2 (8.22 / B)
 65	487.1 (8.92 / B)	 66	433.2 (7.93 / B)

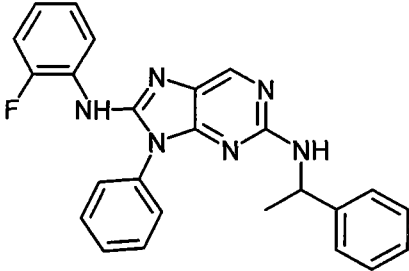
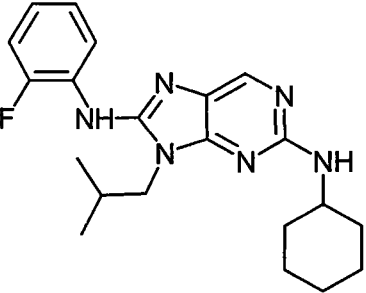
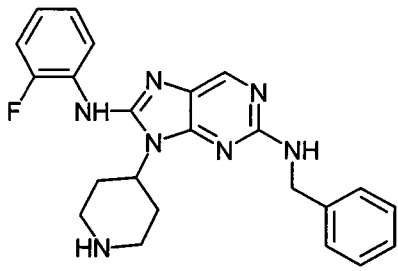
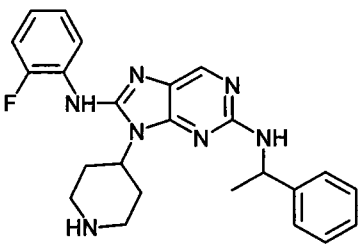
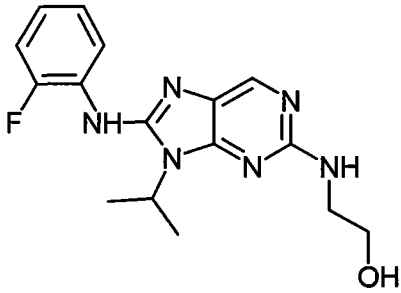
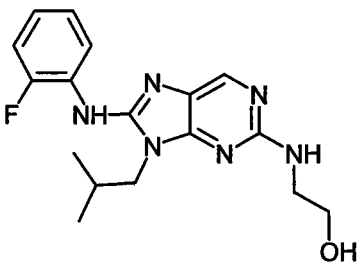
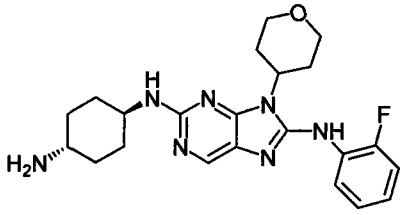
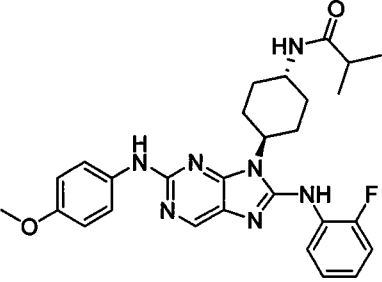
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 67	448.3 (8.85 / A)	 68	410.6 (9.517 / A)
 69	490.5 (7.617 / B)	 70	452.3 (11.072 / B)
 71	397.4 (5.15 / E)	 72	476.4 (8.983 / A)

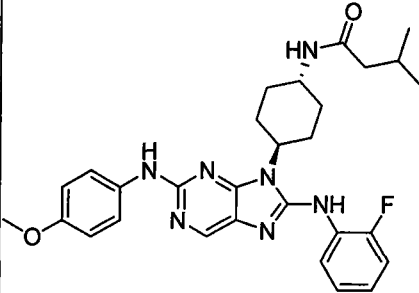
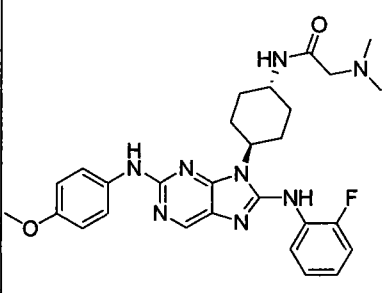
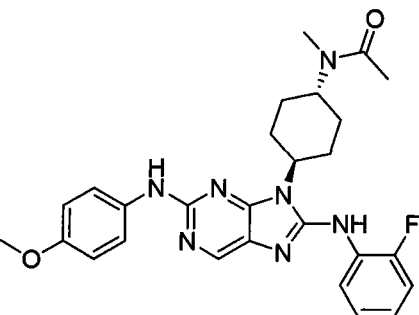
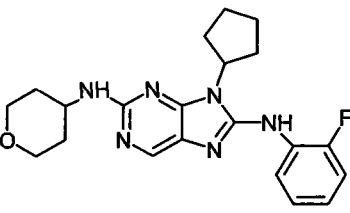
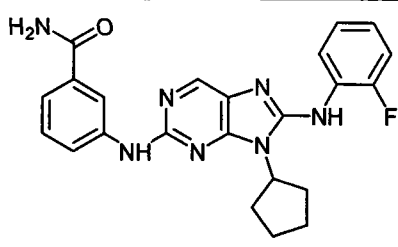
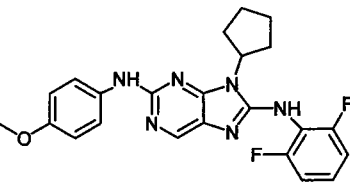
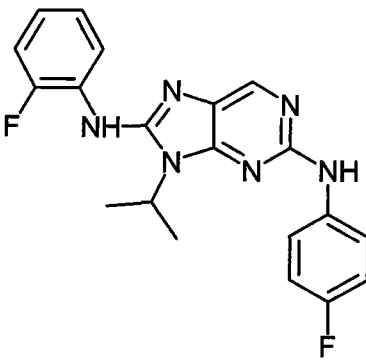
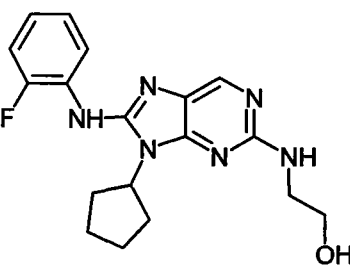
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 73	438.6 (9.25 / A)	 74	419.4 (7.53 / B)
 75	526.5 (9.056 / B)	 76	488.4 (10.741 / B)
 77	477.3 (9.141 / B)	 78	463.5 (8.992 / B)
 79	453.3 (8.767 / B)	 80	491.5 (8.767 / B)

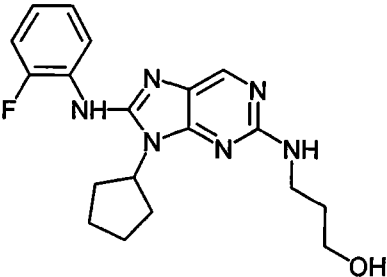
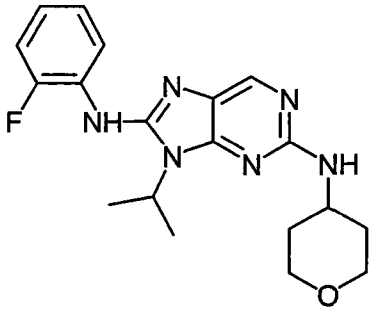
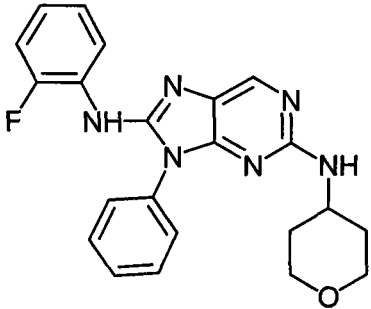
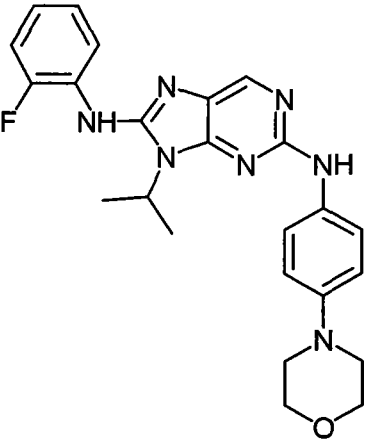
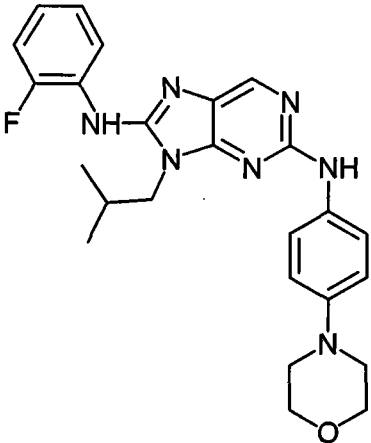
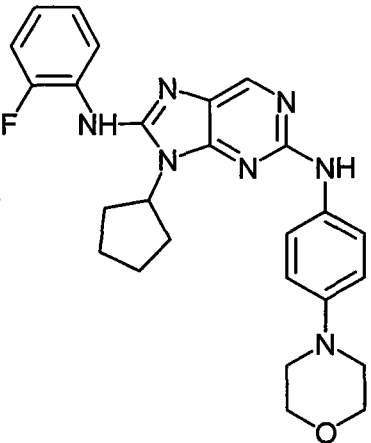
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 81	410.4 (9.1 / A)	 82	448.4 (8.8 / A)
 83	476.7 (7.55 / B)	 84	398.4 (8.72 / A)
 85	384.2 (11.75 / A)	 86	463 (9.941 / B)
 87	329.15 (3.41 / E)	 88	355.25 (3.72 / E)

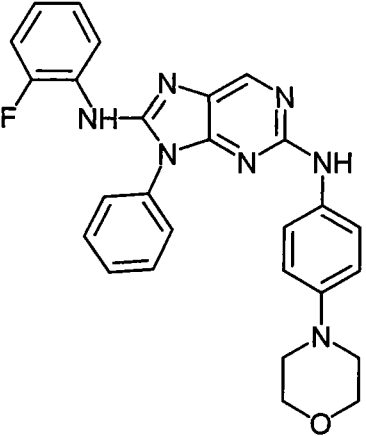
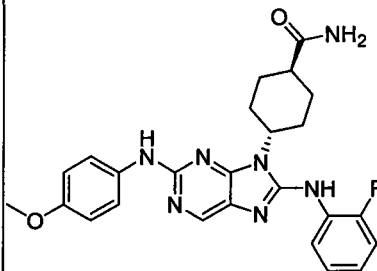
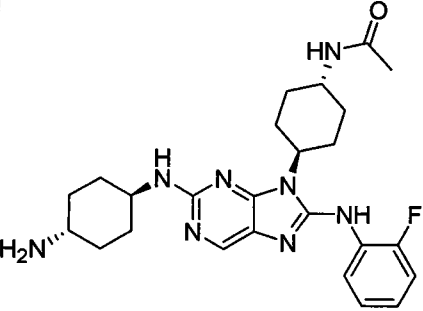
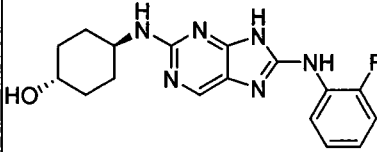
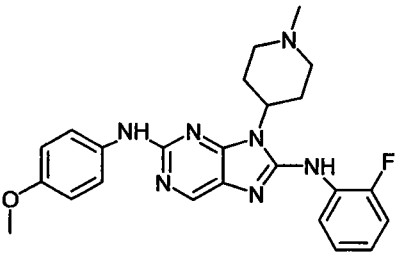
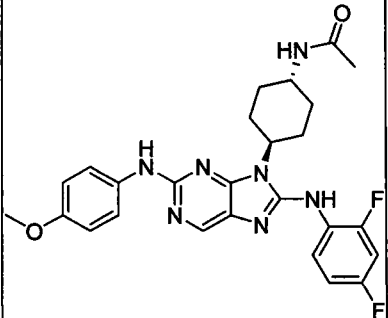
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 89	335.15 (3.25 / E)	 90	315.4 (3.24 / E)
 91	329.4 (3.25 / E)	 92	343.25 (3.62 / E)
 93	414.4 (9.27 / B)	 94	361.4 (3.37 / E)
 95	504.5 (10.98 / A)	 96	427.1 (9.183 / B)

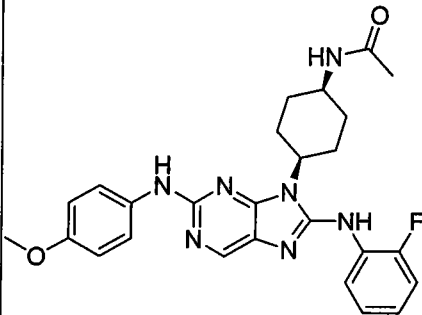
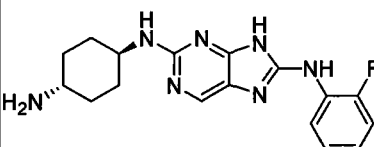
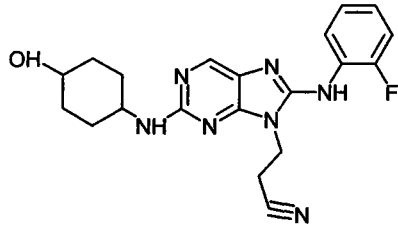
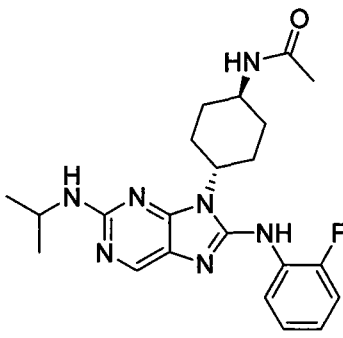
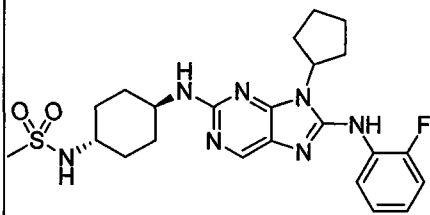
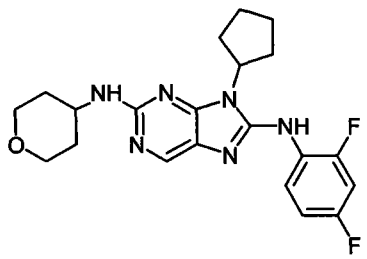
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 97	540.6 (13.3 / C)	 98	369.45 (3.9 / E)
 99	462.3 (9.02 / A)	 100	377.4 (11.02 / F)
 101	403.4 (12.16 / F)	 102	411.4 (12.84 / F)
 103	391.4 (11.85 / F)	 104	405.4 (12.39 / F)

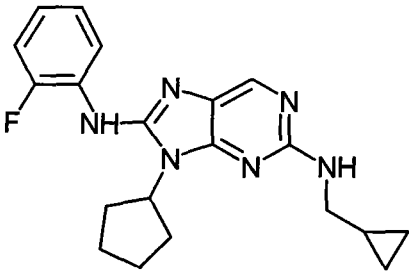
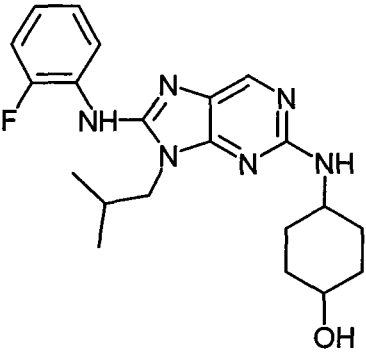
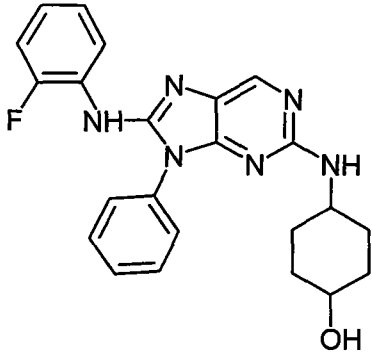
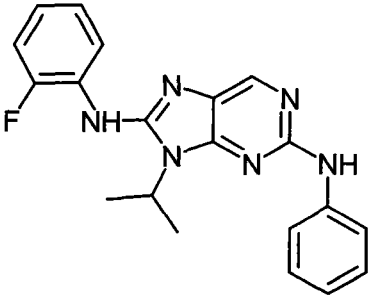
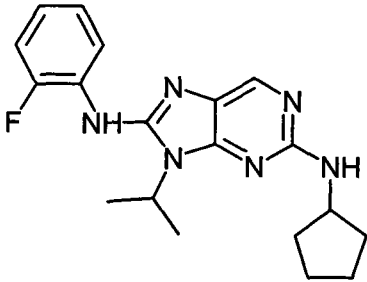
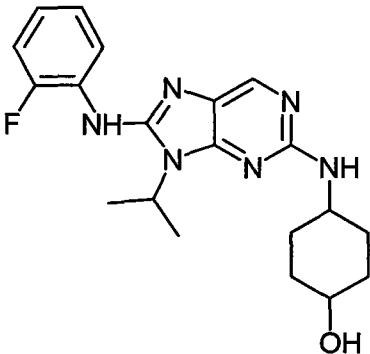
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 105	425.4 (13.54 / F)	 106	383.4 (4.04 / E)
 107	418.4 (6.12 / F)	 108	432.5 (6.48 / F)
 109	331.4 (7.7 / F)	 110	345.4 (8.63 / F)
 111	426.2 (8.550 / A)	 112	518.6 (8.48 / B)

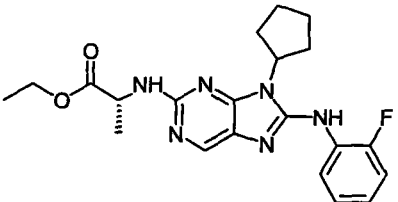
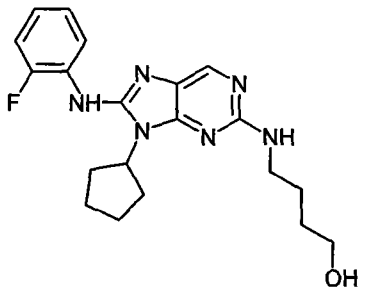
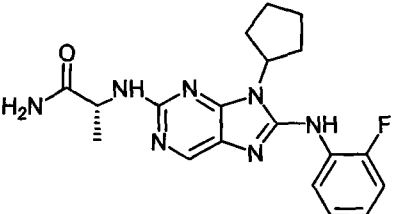
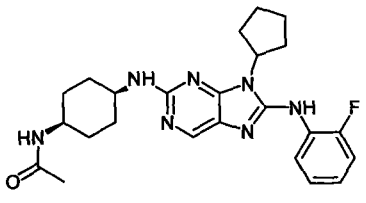
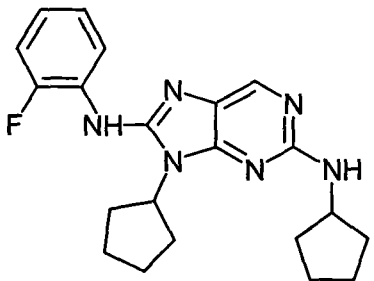
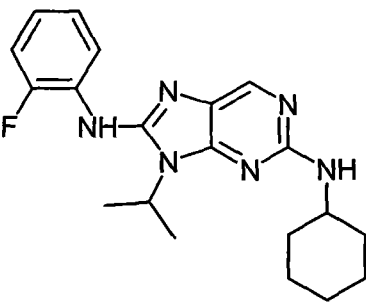
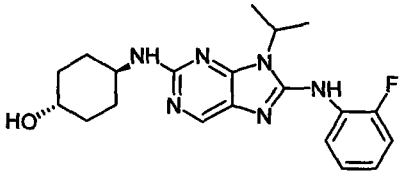
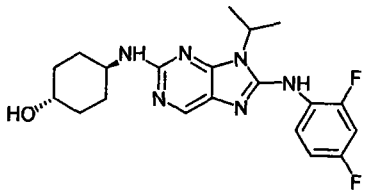
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 113	532.6 (8.82 / B)	 114	533.5 (6.53 / B)
 115	504.6 (8.00 / B)	 116	397.4 (8.12 / B)
 117	432.1 (7.60 / B)	 118	437.4 (11.040 / B)
 119	381.05 (4.55 / E)	 120	357.4 (8.84 / F)

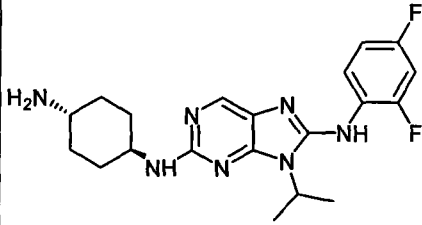
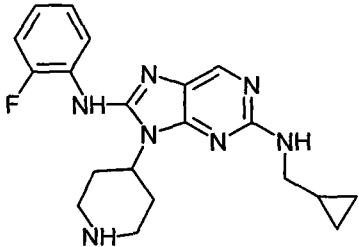
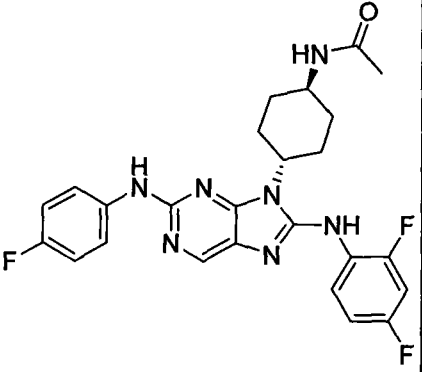
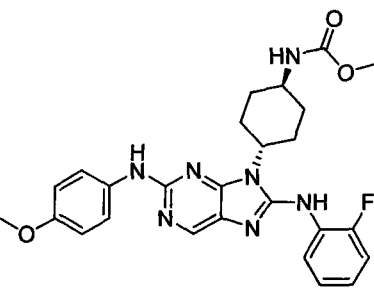
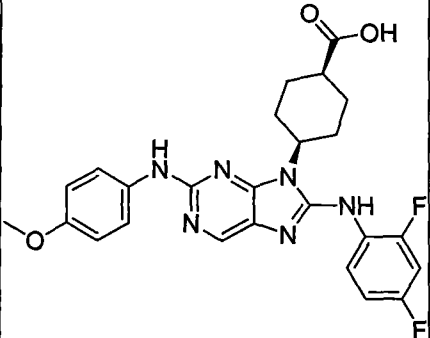
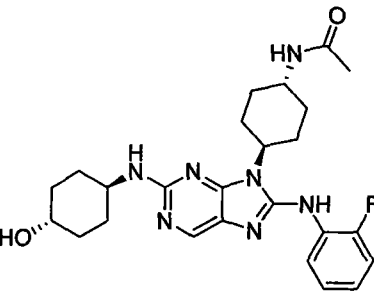
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 121	371.4 (9.09 / F)	 122	371.15 (3.17 / E)
 123	405.4 (10.3 / F)	 124	448.1 (3.72 / E)
 125	462.55 (11.69 / F)	 126	474.5 (11.97 / F)

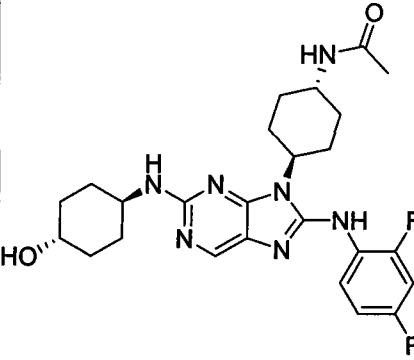
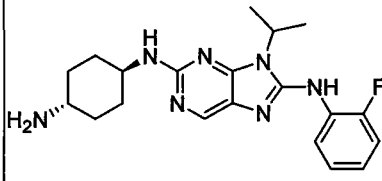
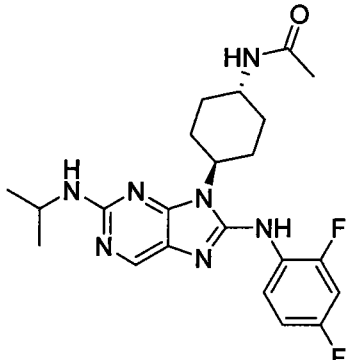
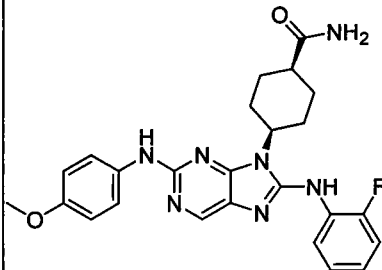
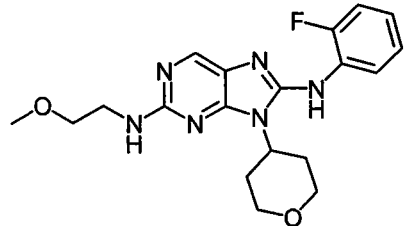
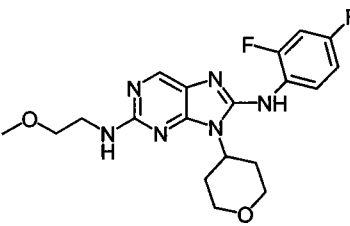
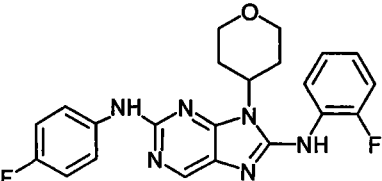
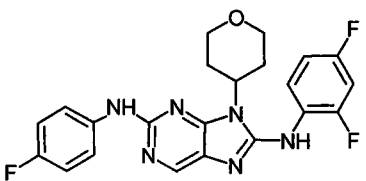
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 127	482.5 (13.31 / F)	 128	476.6 (11.019 / B)
 129	481.3 (8.67 / A)	 130	343.4 (6.25 / B)
 131	448.6 (10.733 / A)	 132	508.3 (8.517 / B)

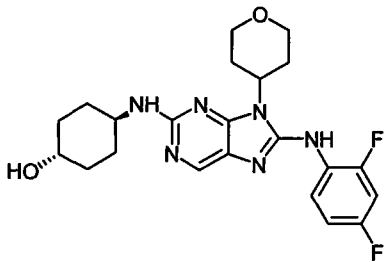
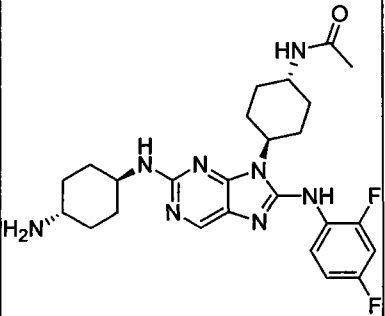
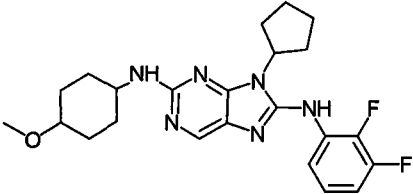
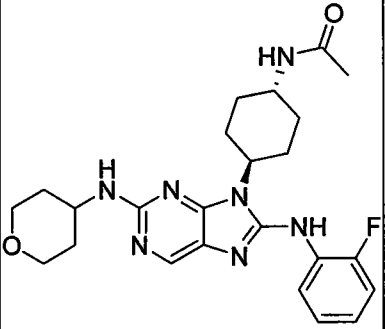
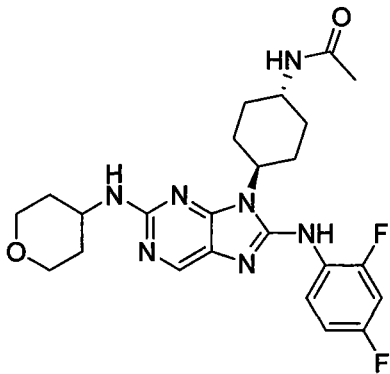
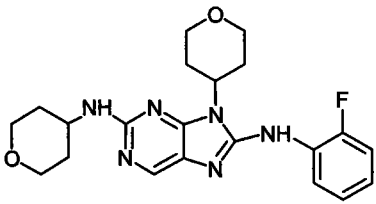
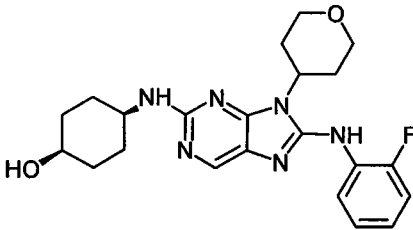
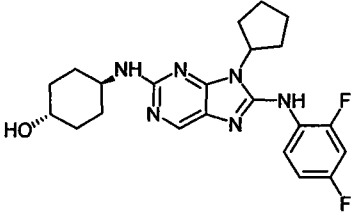
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 133	489.56	 134	342.4 (8.05 / A)
 135	396 (6.33 / B)	 136	426.1 (9.707 / B)
 137	488.5 (9.045 / B)	 138	415.3 (8.22 / B)

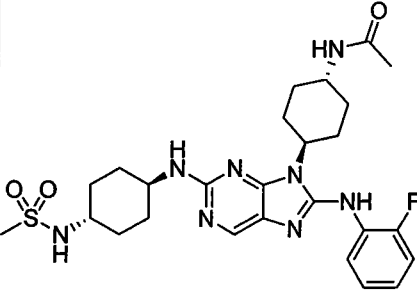
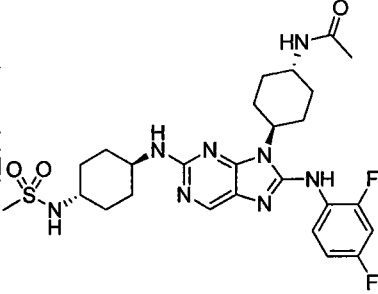
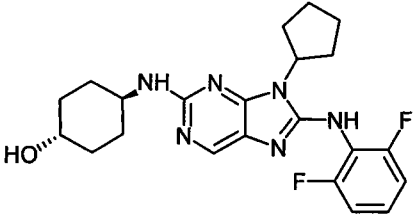
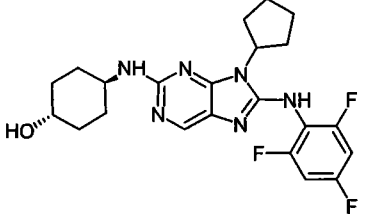
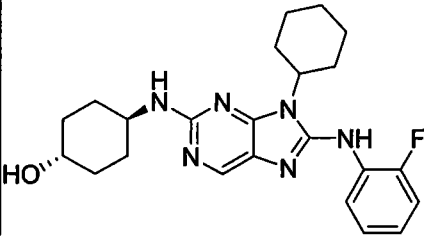
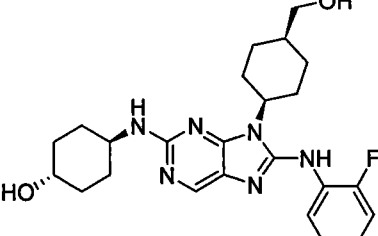
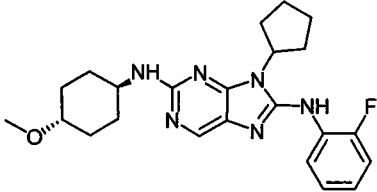
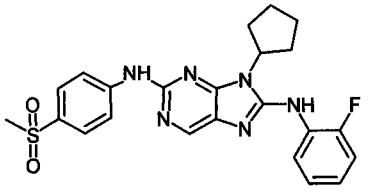
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 139	367.4 (3.76 / E)	 140	399.5 (3.23 / E)
 141	419.45 (3.31 / E)	 142	363.35 (4.39 / E)
 143	355.4 (3.67 / E)	 144	385.4 (3.05 / E)

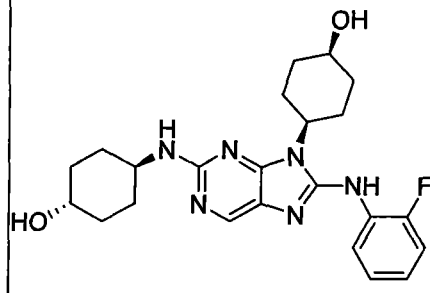
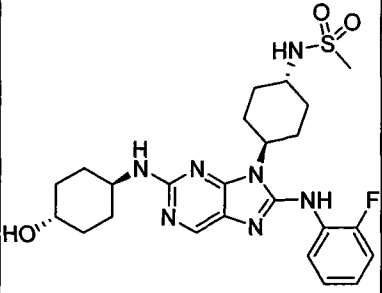
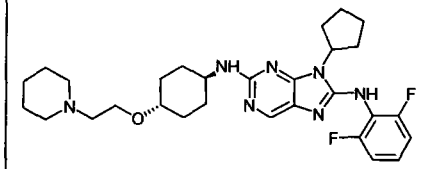
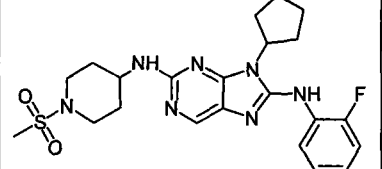
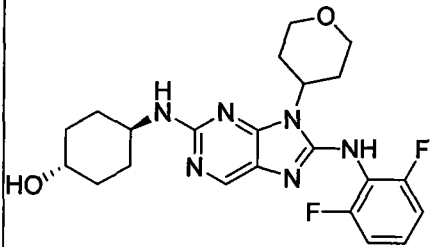
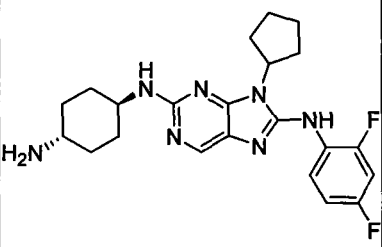
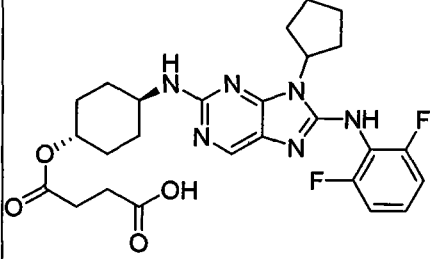
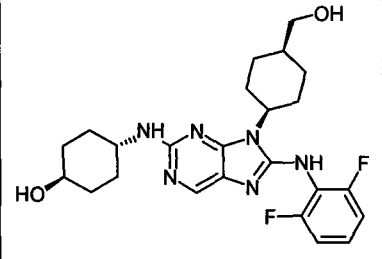
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 145	413.5 (8.62 / B)	 146	385.1 (3.28 / E)
 147	384.2 (9.58 / A)	 148	452.5 (7.717 / B)
 149	381.5 (3.97 / E)	 150	369.5 (3.84 / E)
 151	385.4 (7.15 / B)	 152	403.3 (7.28 / B)

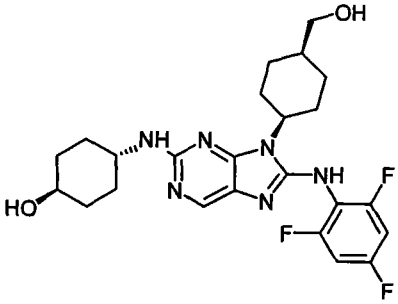
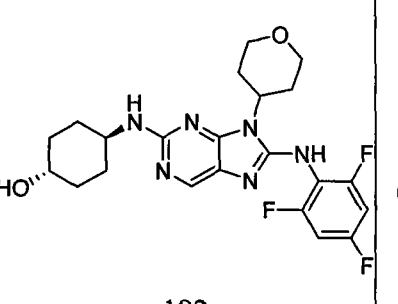
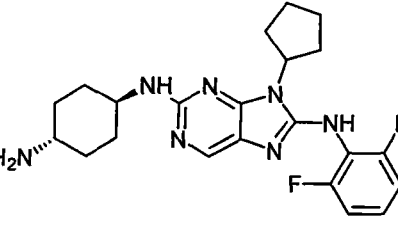
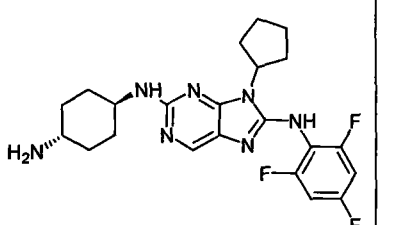
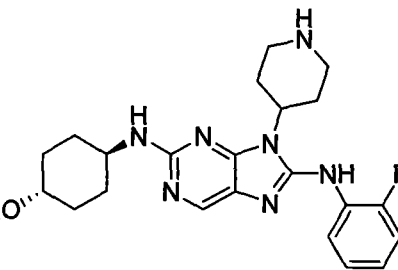
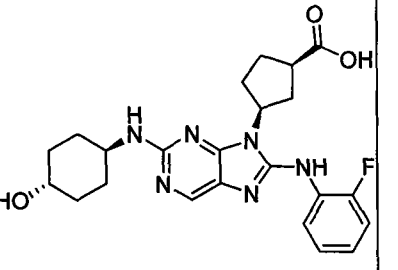
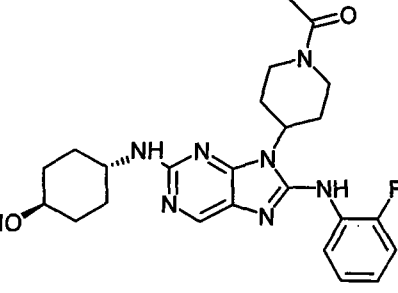
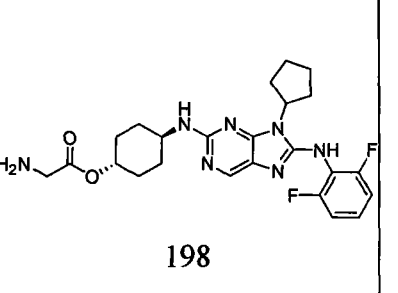
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 153	402.1 (6.18 / B)	 154	382.4 (2.23 / E)
 155	496.1 (7.87 / B)	 156	506.5 (8.40 / B)
 157	495.4 (11.467 / B)	 158	482.5 (9.48 / A)

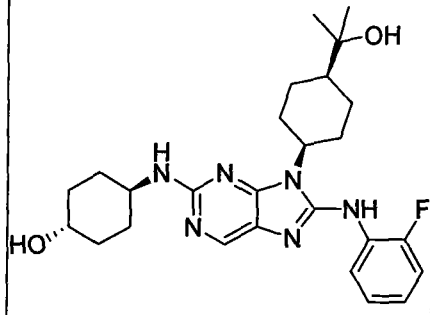
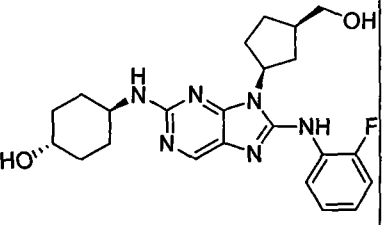
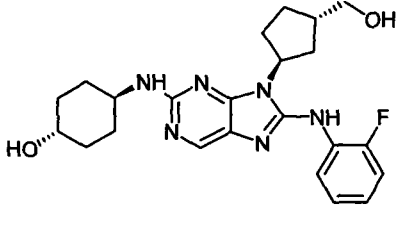
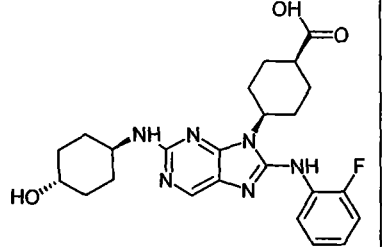
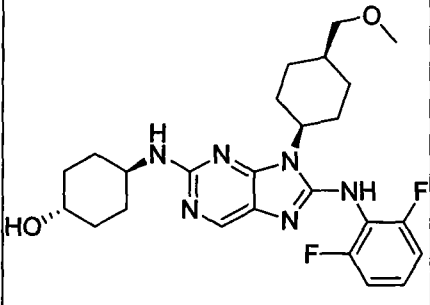
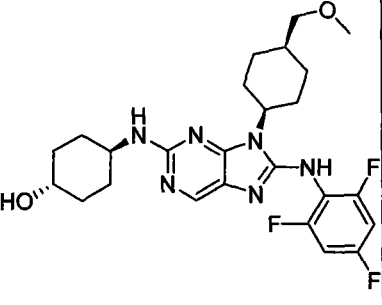
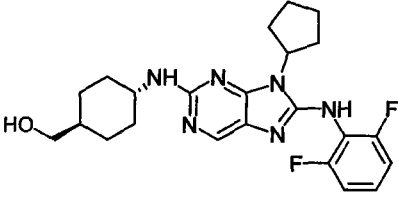
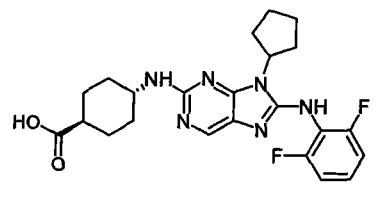
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 159	500.4 (10.52 / B)	 160	384.5 (8.65 / A)
 161	444.3 (10.837 / B)	 162	476.5 (7.417 / B)
 163	401.1 (9.97 / A)	 164	419.2 (10.13 / A)
 165	423.3 (8.37 / A)	 166	441.3 (8.82 / B)

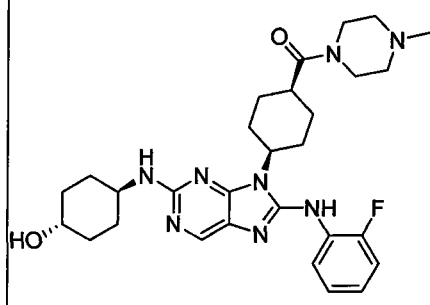
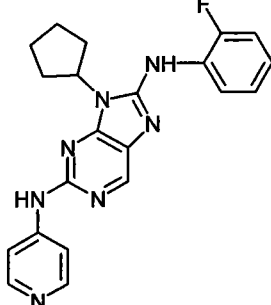
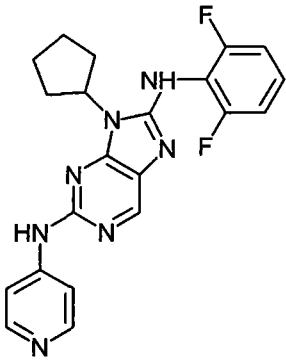
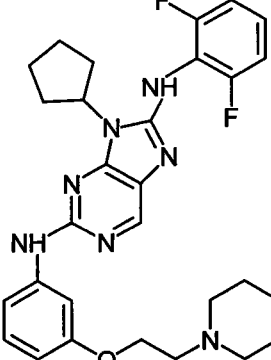
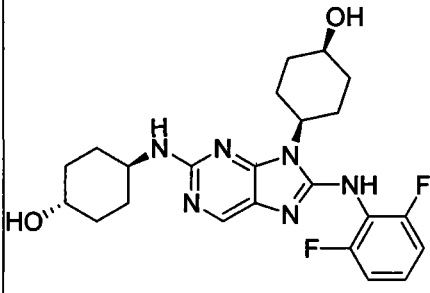
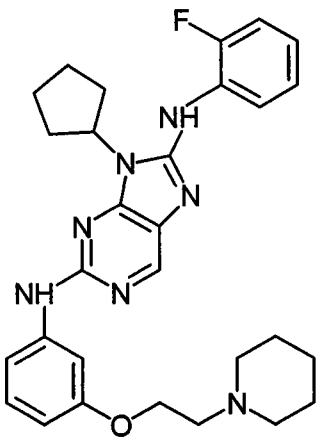
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 167	445.4 (6.800 / B)	 168	499.5 (8.83 / A)
 169	437.4 (12.757 / B)	 170	468.4 (9.50 / A)
 171	486.5 (9.67 / A)	 172	413.2 (11.061 / B)
 173	427.2 (11.072 / B)	 174	429 (10.67 / A)

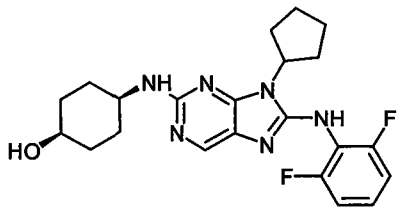
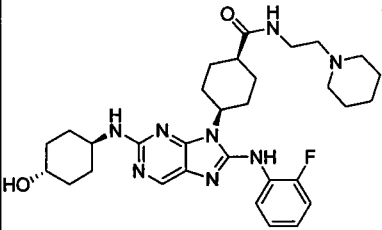
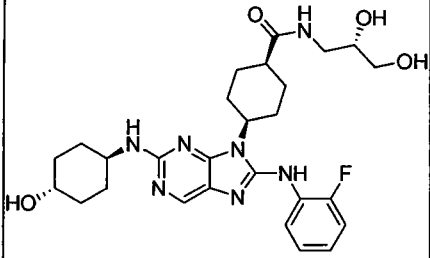
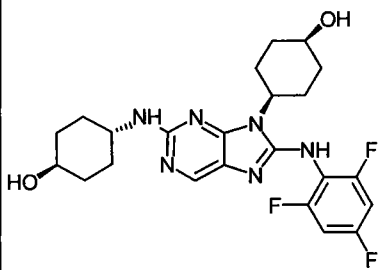
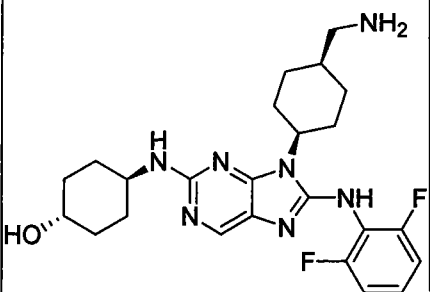
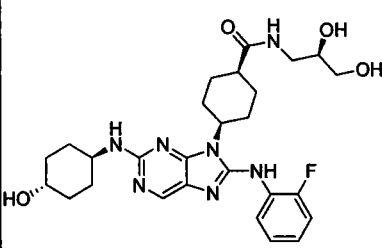
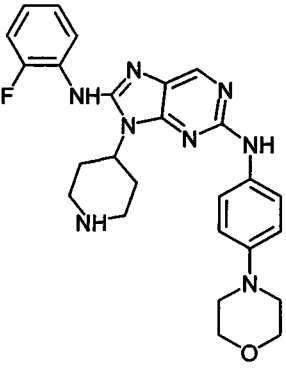
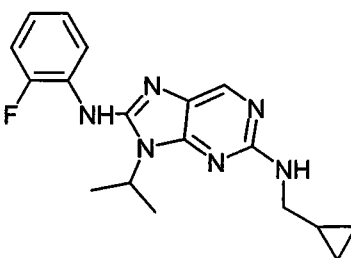
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 175	559.2 (9.85 / A)	 176	577.5 (10.02 / A)
 177	429.4 (10.57 / A)	 178	447.4 (10.80 / A)
 179	425.4 (8.067 / B)	 180	455.1 (7.100 / B)
 181	425.3 (11.78 / A)	 182	467.4 (11.45 / A)

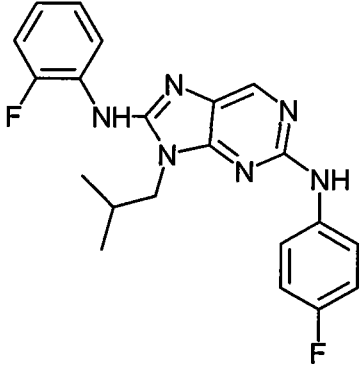
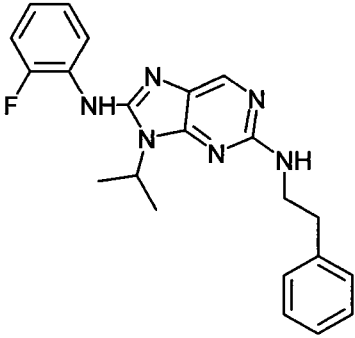
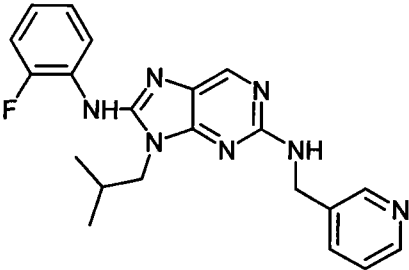
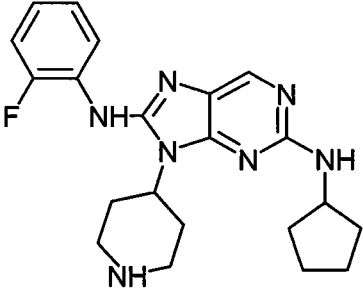
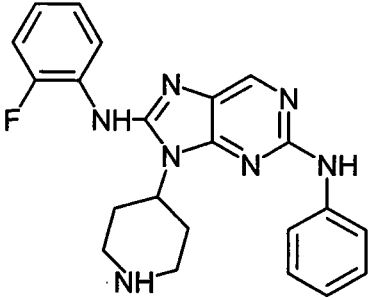
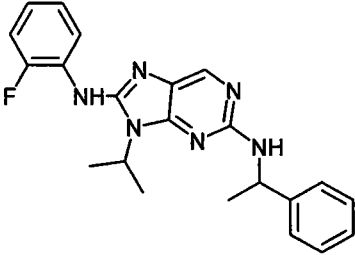
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 183	441.5 (7.563 / B)	 184	518.5 (6.967 / B)
 185	540.3 (10.1 / A)	 186	474.3 (15.381 / B)
 187	445.4 (10.944 / B)	 188	428.4 (9.17 / A)
 189	529 (16.256 / B)	 190	473.4 (14.624 / B)

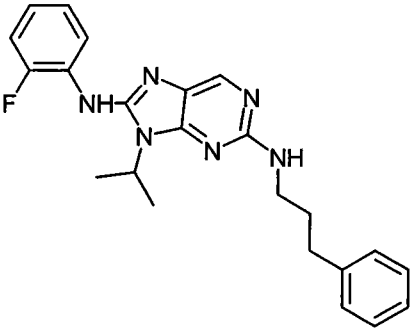
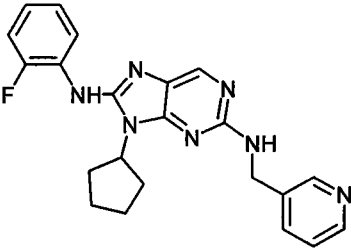
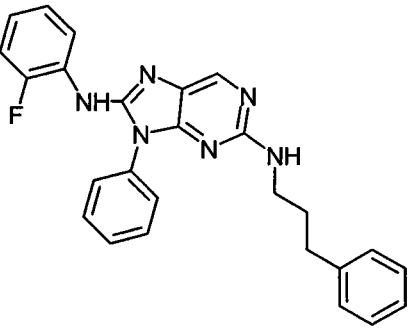
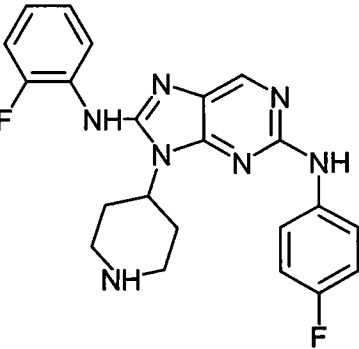
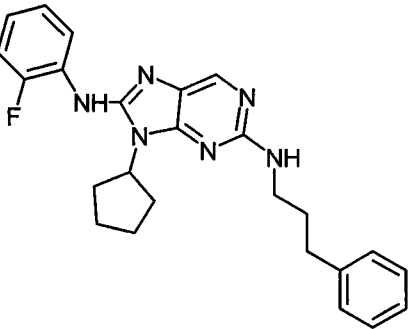
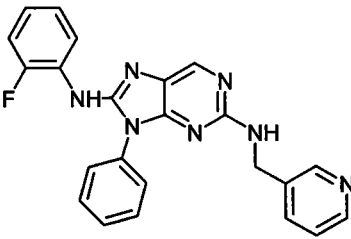
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 191	473.4 (14.624 / B)	 192	463.4 (7.050 / B)
 193	428.4 (9.05 / A)	 194	446.4 (9.30 / A)
 195	426.4 (5.600 / B)	 196	455.4 (9.617 / A)
 197	468.5 (6.567 / B)	 198	486 (9.467 / A)

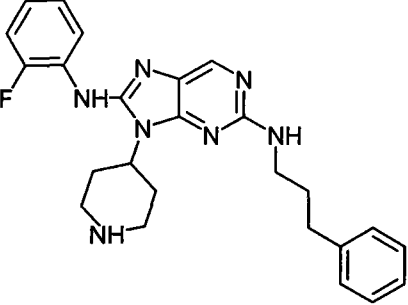
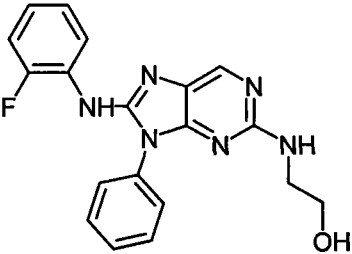
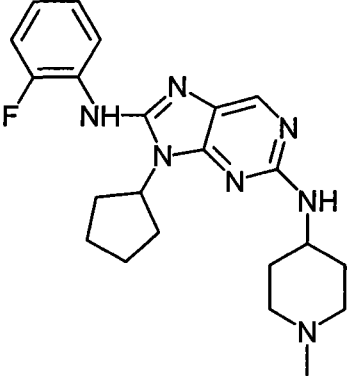
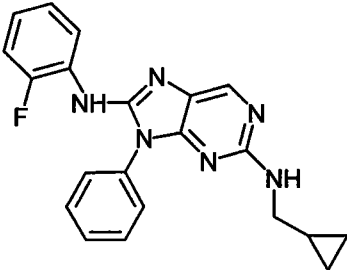
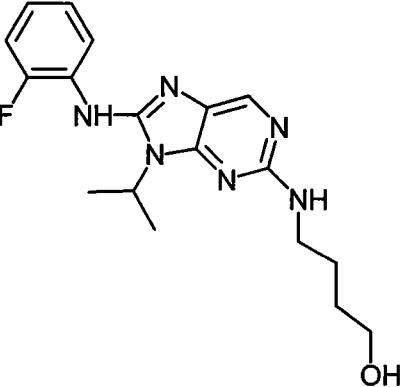
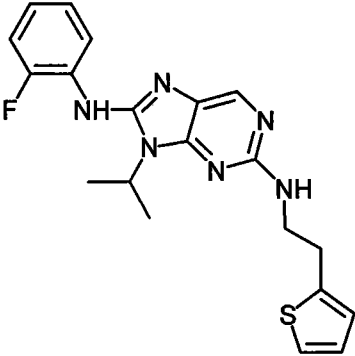
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 199	483.5 (7.58 / B)	 200	441.3 (9.483 / A)
 201	441.5 (9.433 / A)	 202	469.3 (8.533 / B)
 203	487.5 (10.66 / A)	 204	505.5 (8.017 / B)
 205	443.4 (8.156 / B)	 206	457 (8.000 / B)

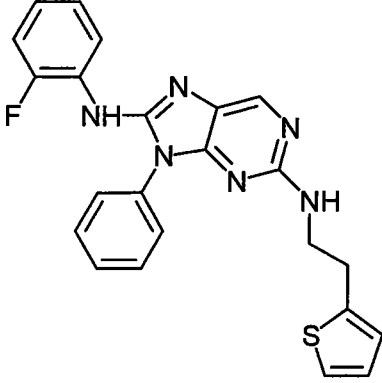
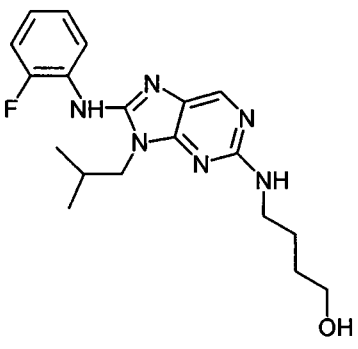
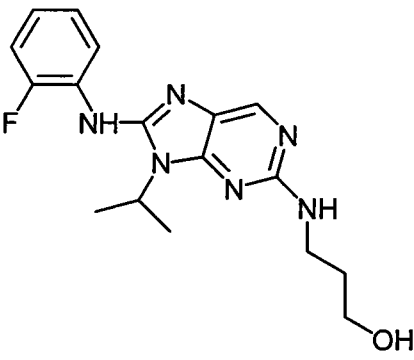
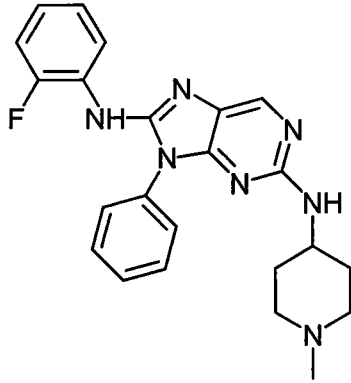
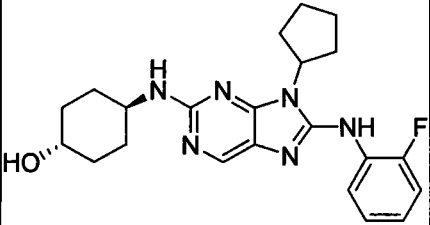
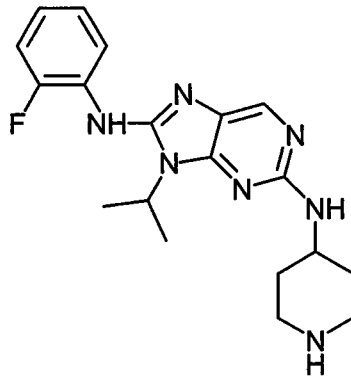
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 207	551.6 (9.95 / C)	 208	390.2 (7.10 / B)
 209	408.4 (8.52 / B)	 210	534.4 (7.52 / B)
 211	459 (7.983 / B)	 212	516.3 (7.48 / B)

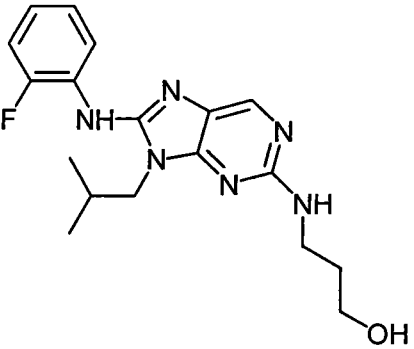
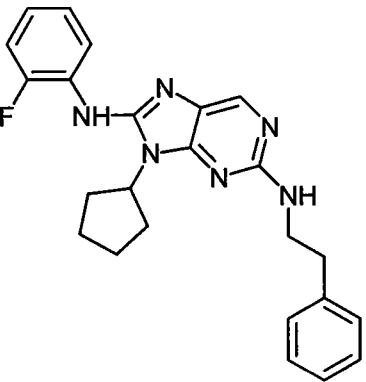
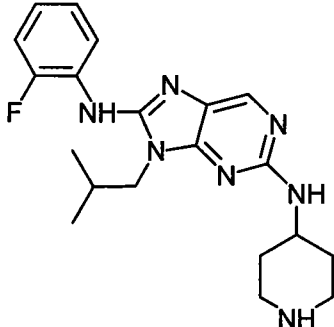
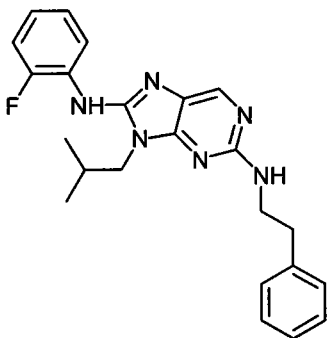
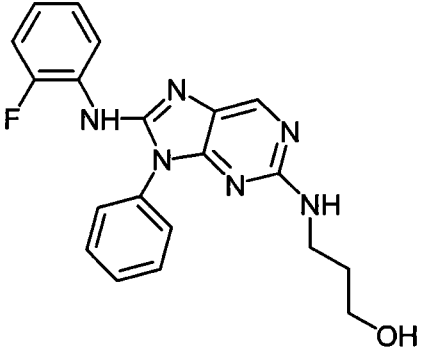
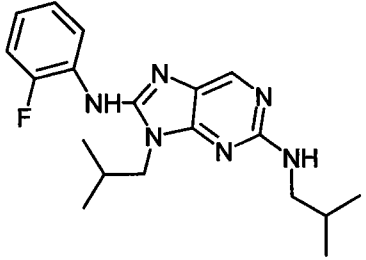
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 213	429 (9.233 / B)	 214	579.5 (10.37 / C)
 215	542.4 (10.57 / C)	 216	477.5 (8.233 / B)
 217	472.5 (8.467 / A)	 218	542.3 (10.57 / C)
 219	489.2 (2.6 / E)	 220	341.45 (3.44 / E)

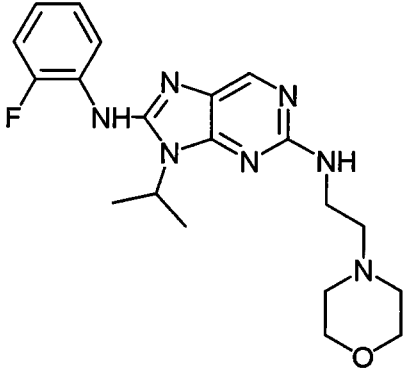
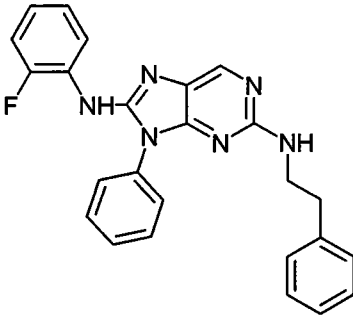
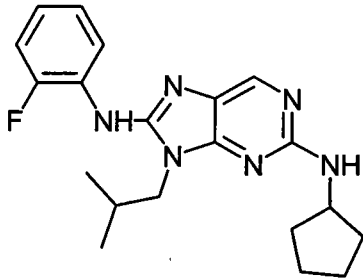
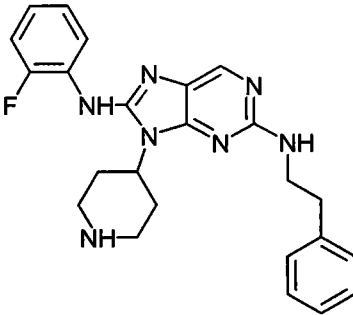
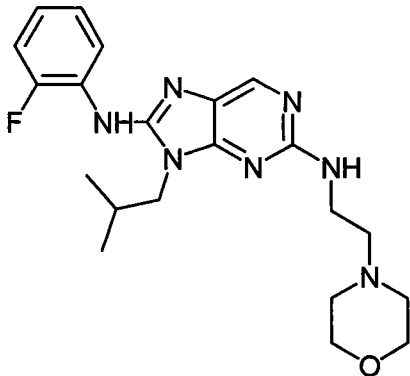
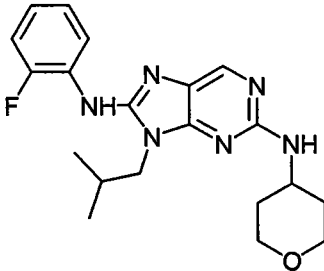
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 221	395.15 (4.87 / E))	 222	391.1 (3.87 / E)
 223	392.4 (8.12 / F)	 224	396.5 (2.32 / E)
 225	404.45 (2.71 / E)	 226	391.4 (11.67 / F)

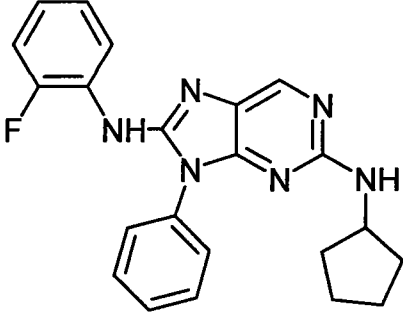
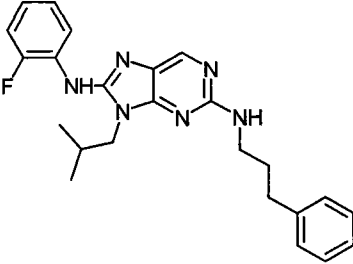
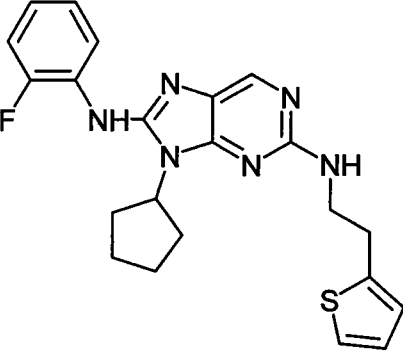
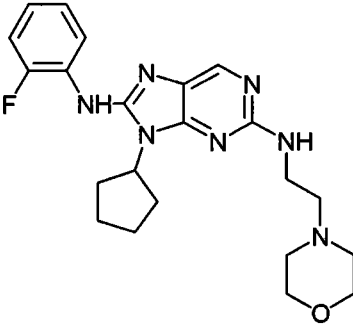
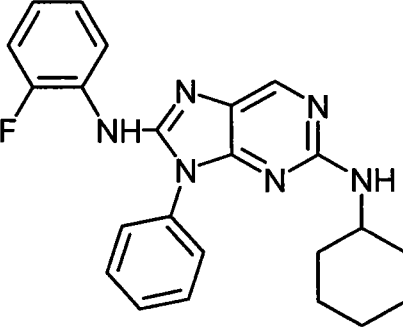
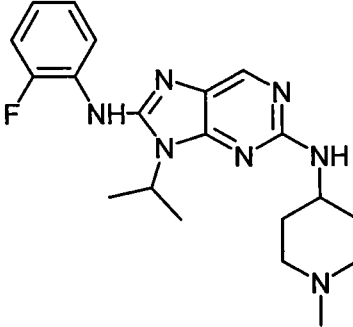
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 227	405.2 (4.02 / E)	 228	404.4 (8.42 / F)
 229	439.1 (4.37 / E)	 230	422.15 (2.82 / E)
 231	431.5 (4.27 / E)	 232	412.1 (3.08 / E)

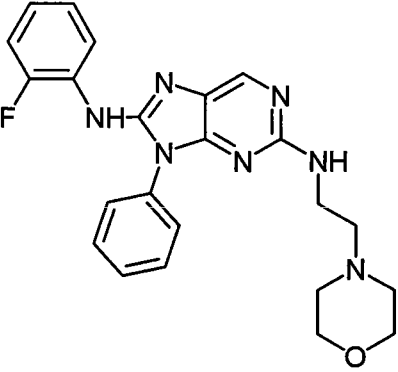
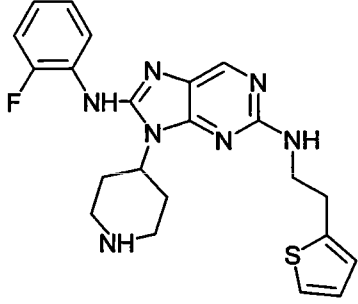
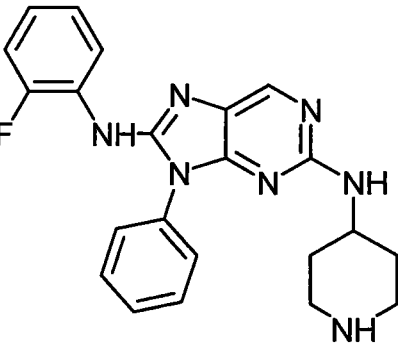
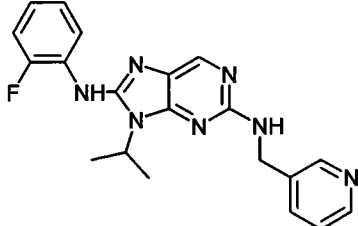
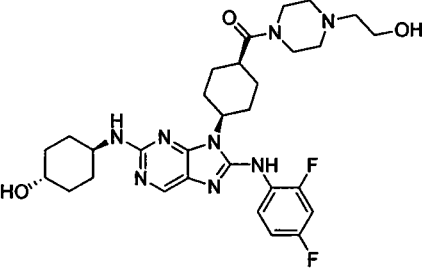
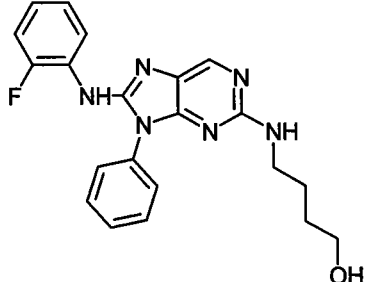
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 233	446.15 (2.68 / E)	 234	365.4 (8.85 / F)
 235	410.15 (2.53 / E)	 236	375.35 (3.76 / E)
 237	359.15 (3.00 / E)	 238	397.1 (3.82 / E)

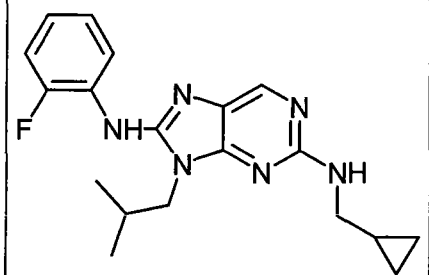
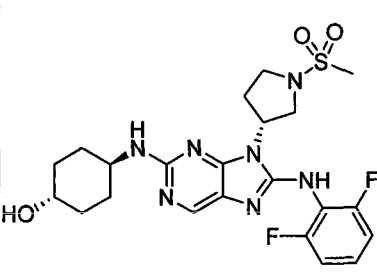
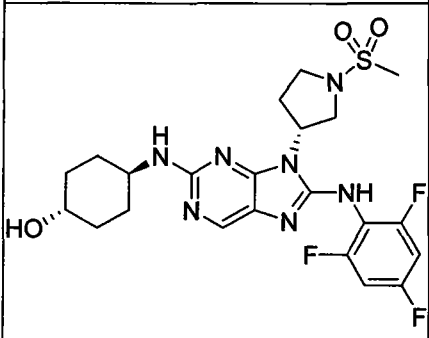
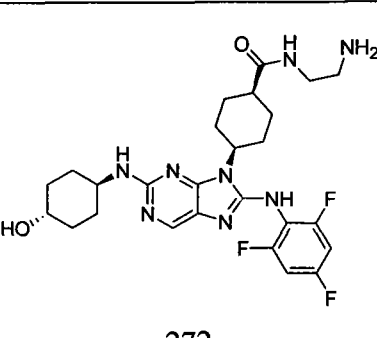
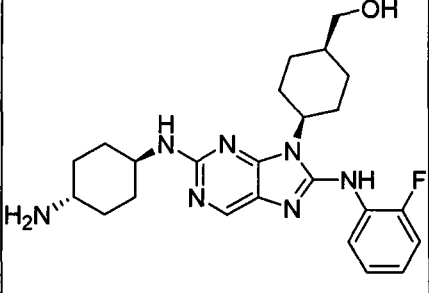
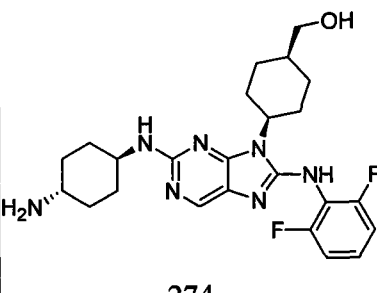
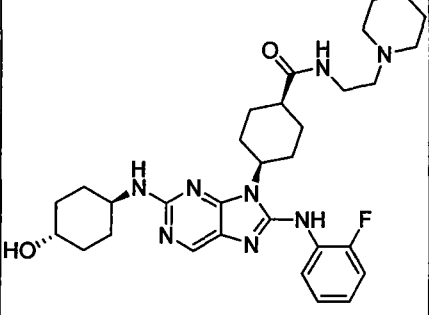
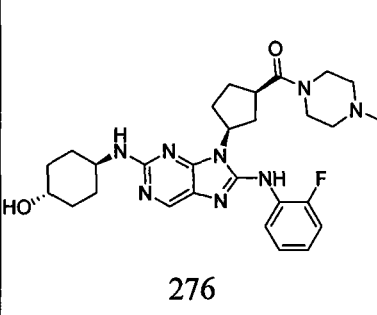
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 239	431.5 (12.84 / F)	 240	373.1 (3.21 / E)
 241	345.4 (8.05 / F)	 242	418.1 (2.64 / E)
 243	411.4 (10.52 / A)	 244	370.1 (2.30 / E)

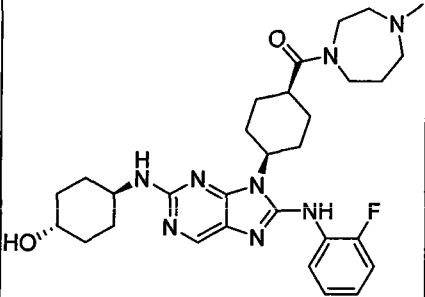
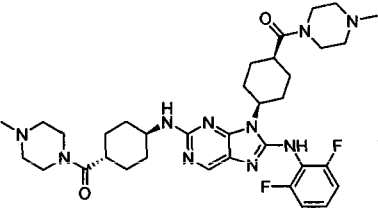
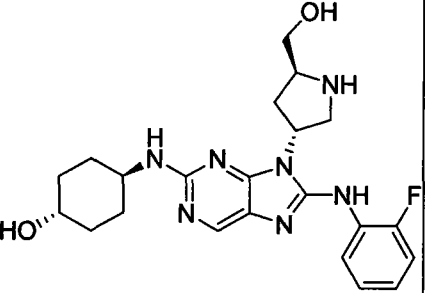
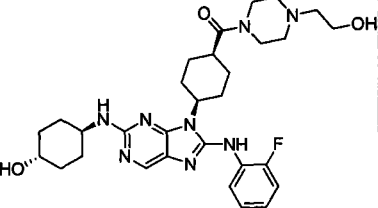
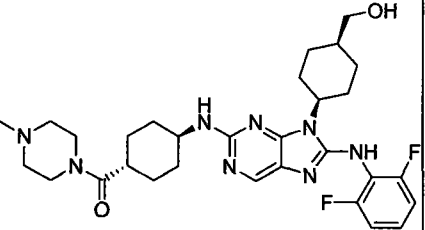
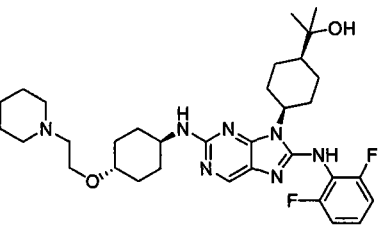
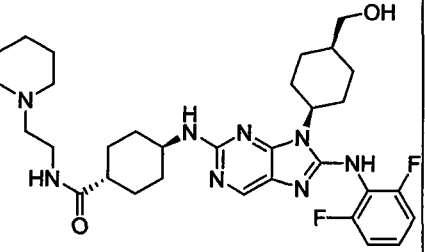
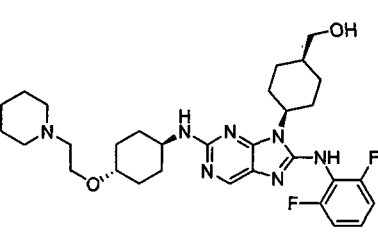
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 245	359.4 (8.83 / F)	 246	417.2 (4.14 / E)
 247	384.2 (2.51 / E)	 248	405.2 (4.07 / E)
 249	379.4 (9.03 / F)	 250	357 (11.41 / F)

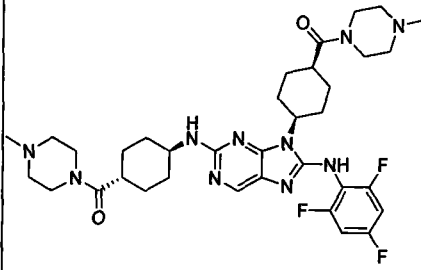
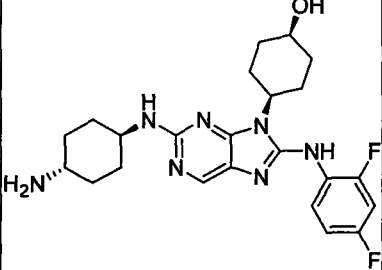
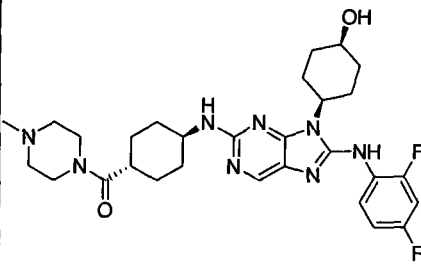
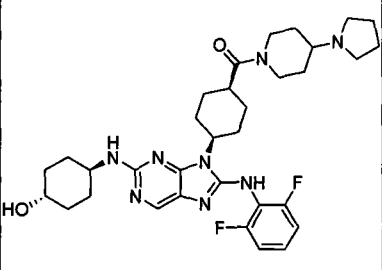
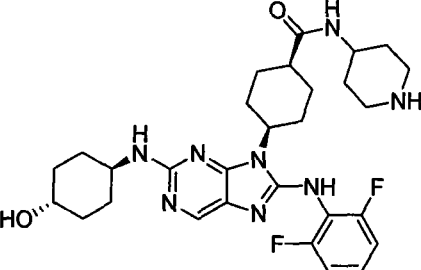
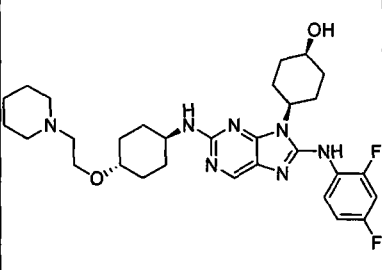
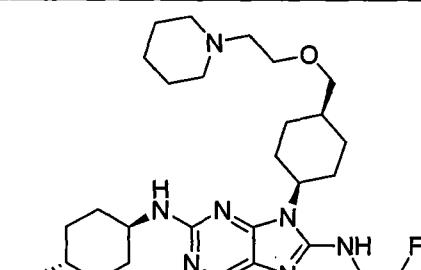
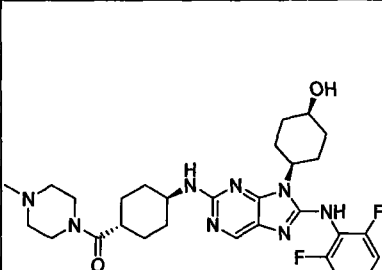
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 251	400.1 (2.33 / E)	 252	425.15 (4.25 / E)
 253	369.5 (3.86 / E)	 254	432.2 (2.54 / E)
 255	414.2 (2.55 / E)	 256	385.4 (9.83 / F)

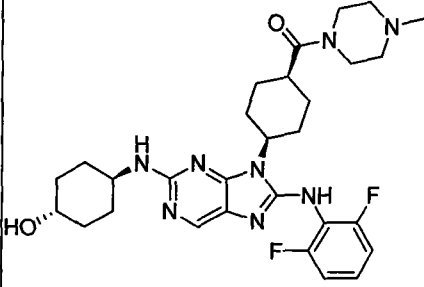
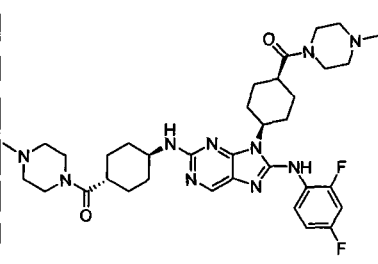
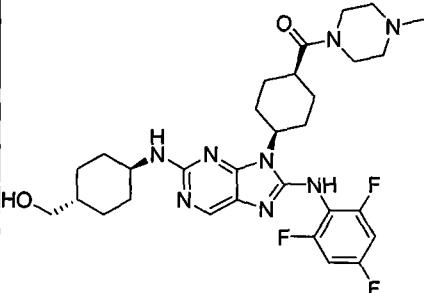
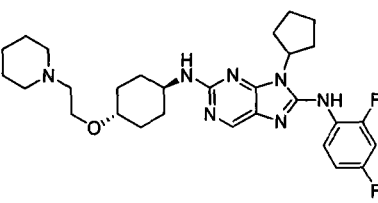
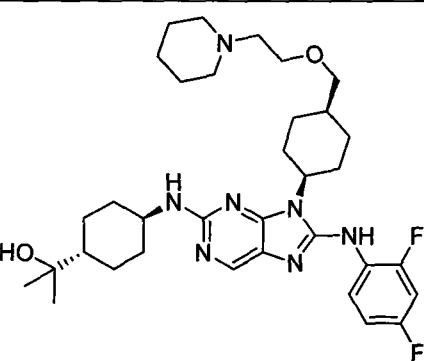
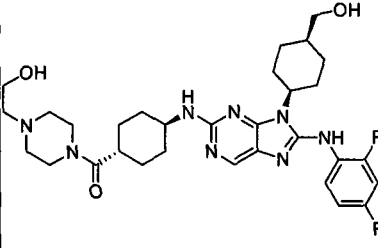
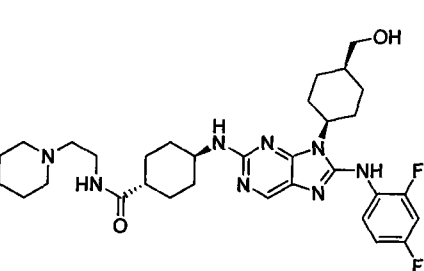
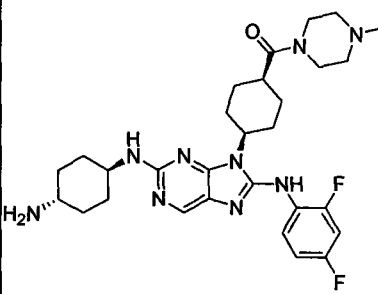
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 257	389.45 (3.97 / E)	 258	419.15 (4.19 / E)
 259	423.05 (4.09 / E)	 260	426.9 (6.84 / F)
 261	403.4 (4.18 / E)	 262	384.2 (2.32 / E)

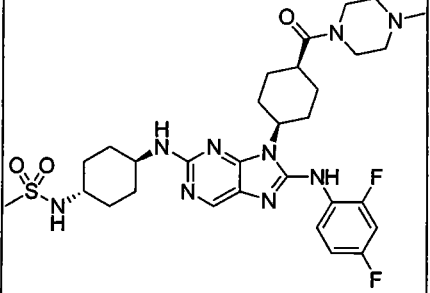
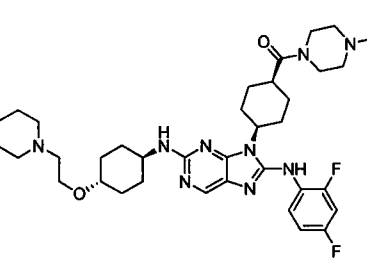
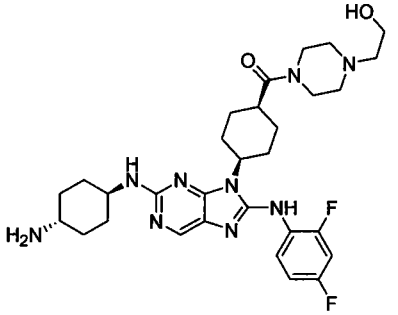
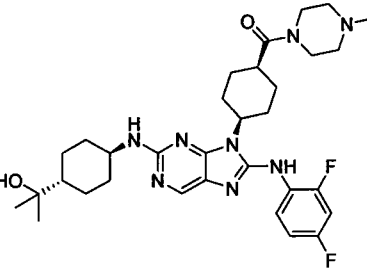
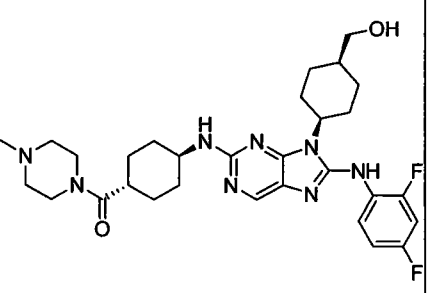
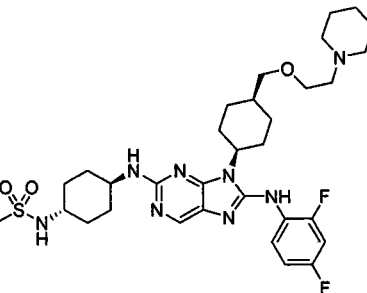
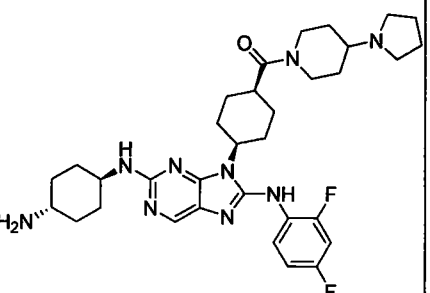
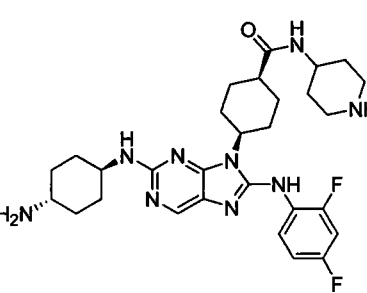
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 263	434.15 (2.67 / E)	 264	438.05 (2.49 / E)
 265	404.15 (2.61 / E)	 266	378.4 (7.18 / F)
 267	599.6 (10.05 / C)	 268	393.5 (3.25 / E)

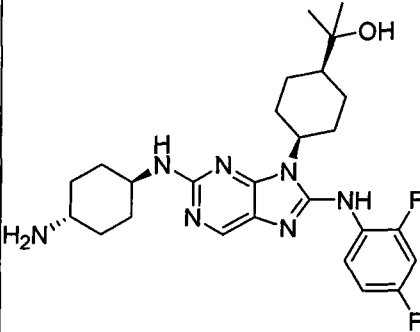
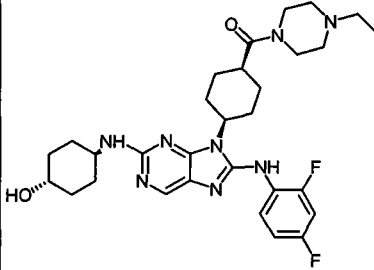
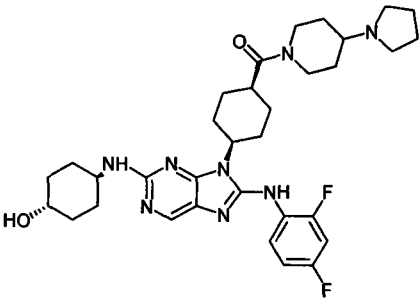
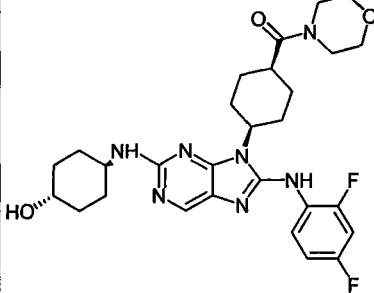
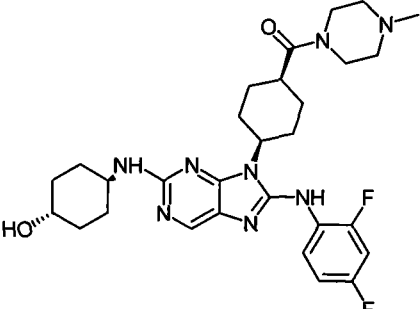
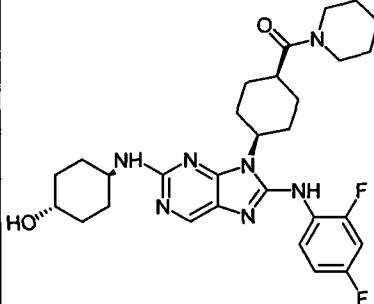
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 269	508 (9.467 / A)	 270	508 (9.433 / A)
 271	526 (9.700 / A)	 272	511.6 (9.77 / C)
 273	454.5 (8.883 / A)	 274	472.5 (10.150 / C)
 275	565.8 (9.783 / A)	 276	537.7 (8.417 / A)

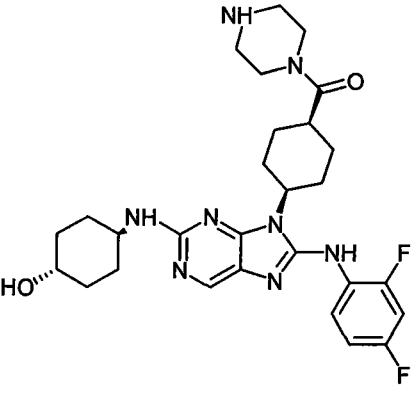
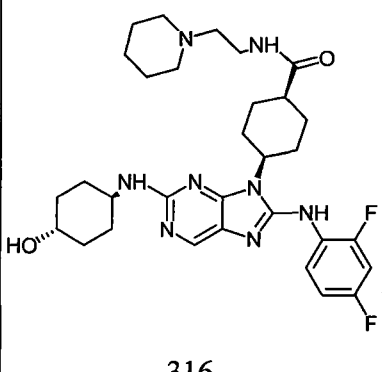
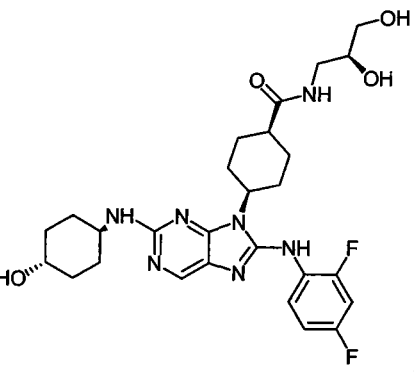
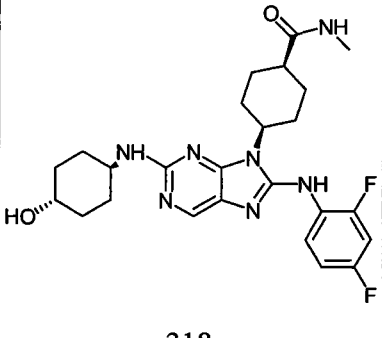
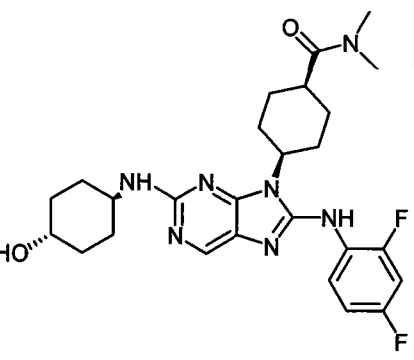
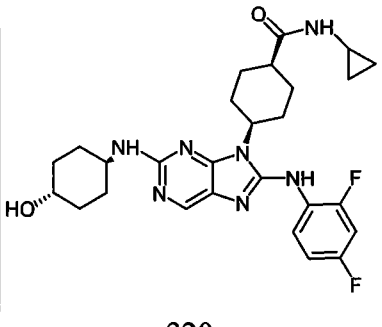
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 277	565.6 (10.10 / C)	 278	679 (9.367 / A)
 279	442.5 (7.650 / A)	 280	581.6 (10.95 / C)
 281	583.5 (9.133 / A)	 282	612.4 (10.0 / A)
 283	612 (9.417 / A)	 284	584.3 (9.6 / A)

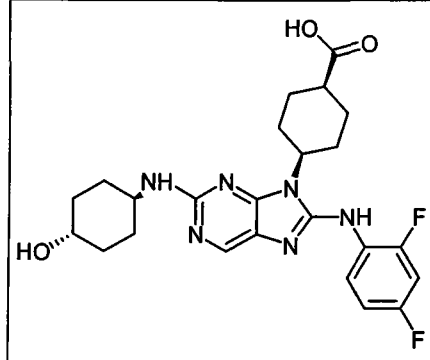
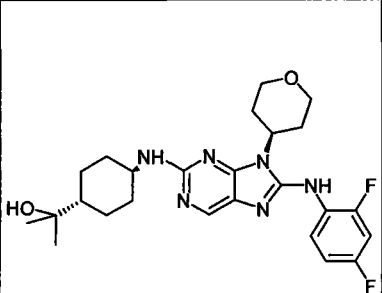
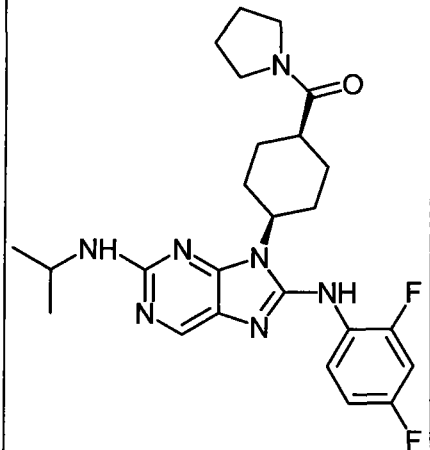
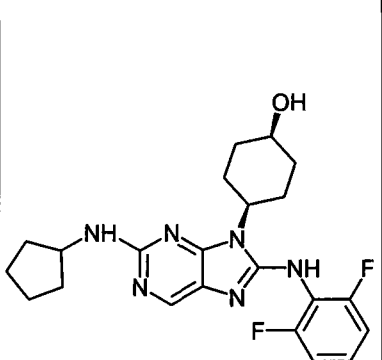
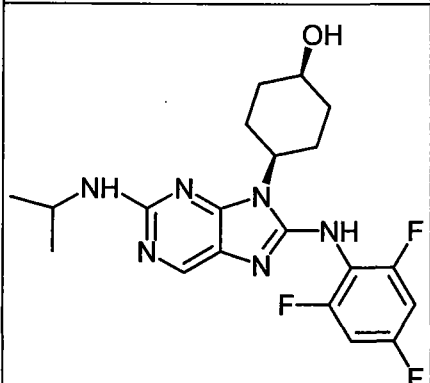
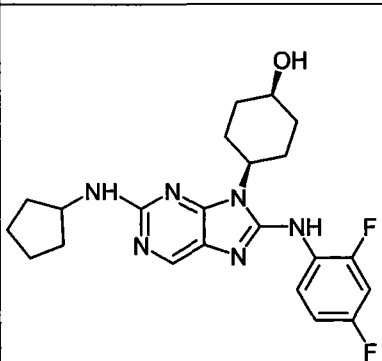
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 285	697 (11.528 / A)	 286	458 (9.933 / A)
 287	569 (10.167 / A)	 288	623.5 (8.97 / A)
 289	569.7 (8.68 / A)	 290	570.5 (10.50 / A)
 291	583.8 (9.92 / A)	 292	587 (10.217 / A)

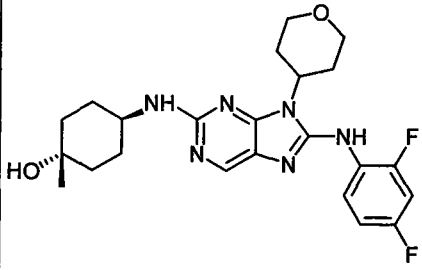
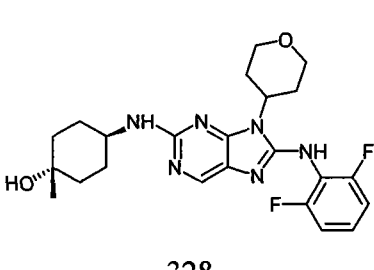
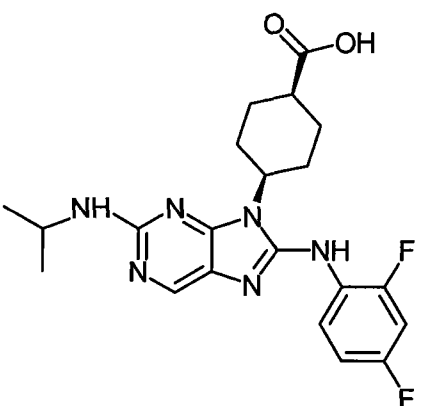
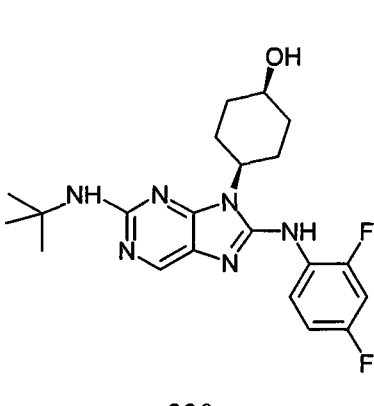
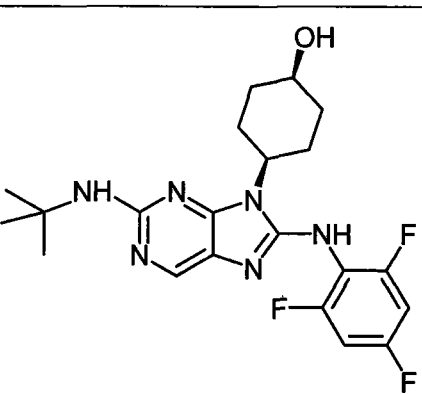
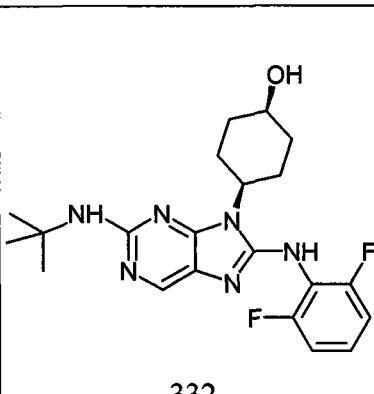
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 293	569.8 (8.593 / C)	 294	679 (9.600 / A)
 295	601.8 (10.032 / A)	 296	540.3 (10.1 / A)
 297	626.7 (10.167 / A)	 298	613.5 (10.83 / C)
 299	611.8 (11.28 / C)	 300	568.5 (9.32 / A)

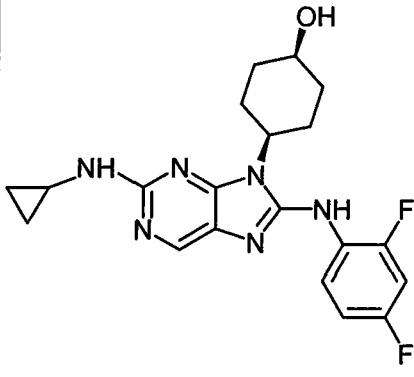
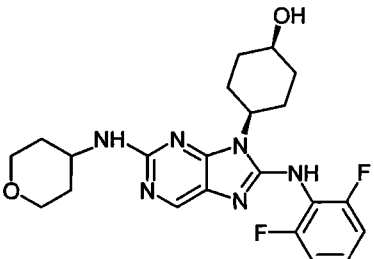
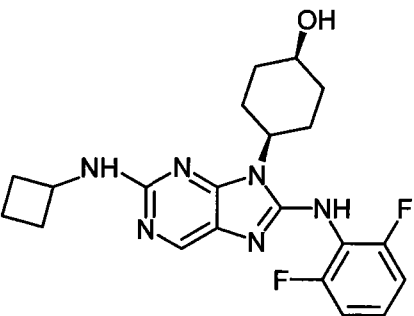
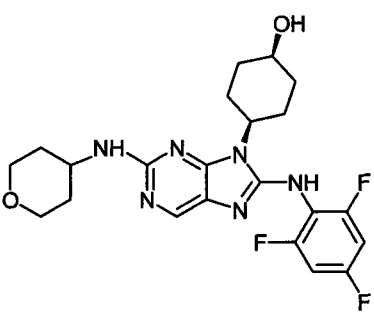
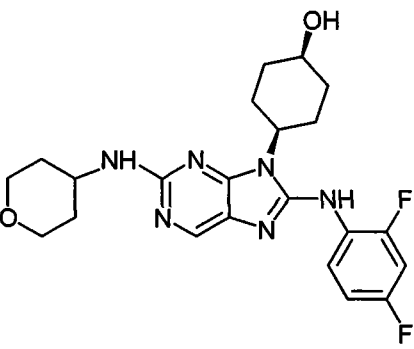
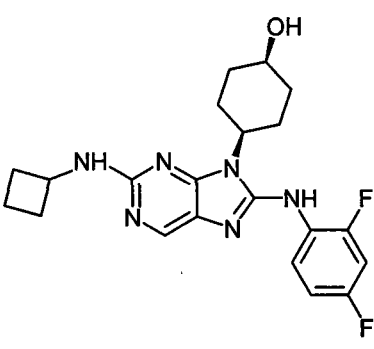
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 301	646.3 (10.42 / C)	 302	680.7 (8.75 / A)
 303	598.7 (9.184 / A)	 304	611.5 (10.360 / A)
 305	583.5 (10.92 / C)	 306	661.5 (11.65 / C)
 307	622.7 (9.484 / A)	 308	568.5 (9.256 / A)

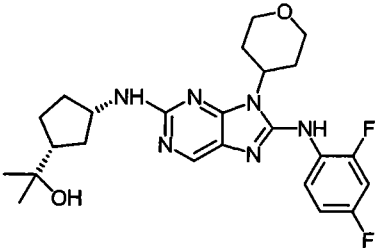
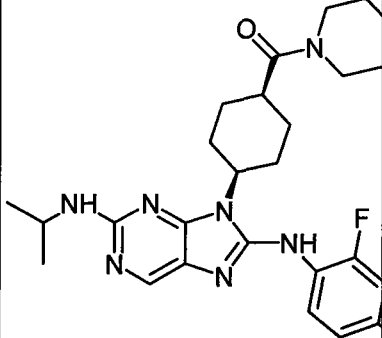
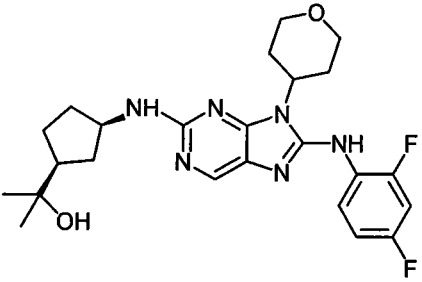
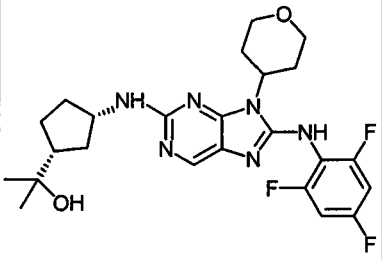
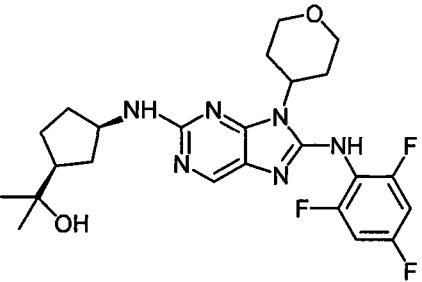
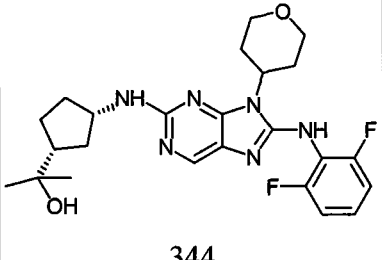
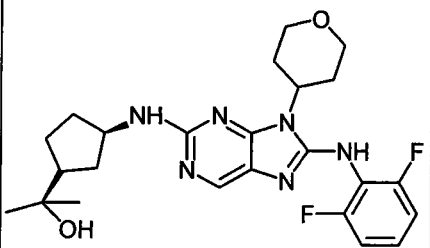
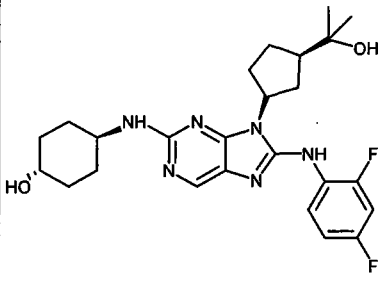
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 309	500.4 (10.436 / A)	 310	583.5 (C)
 311	623.8 (C)	 312	556.4 (C)
 313	583.7 (C)	 314	554.6 (C)

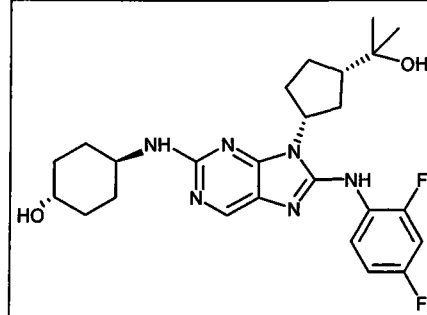
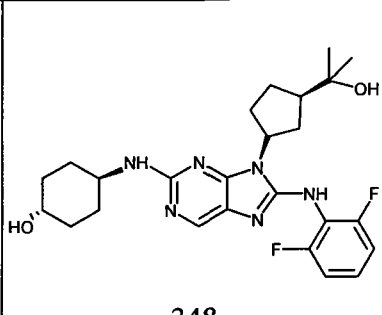
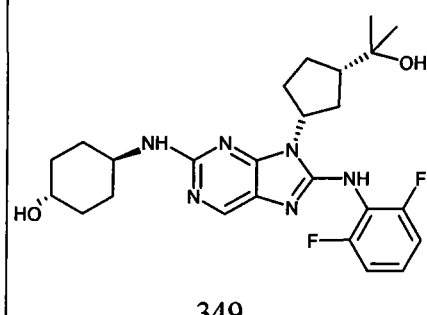
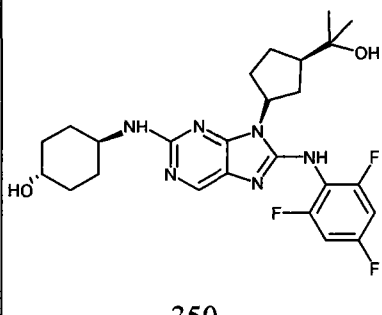
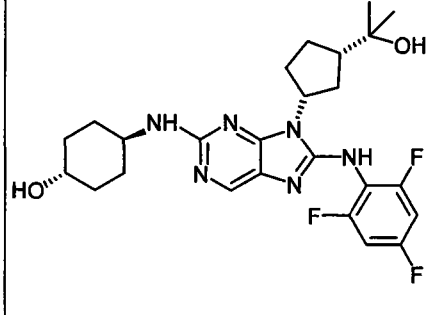
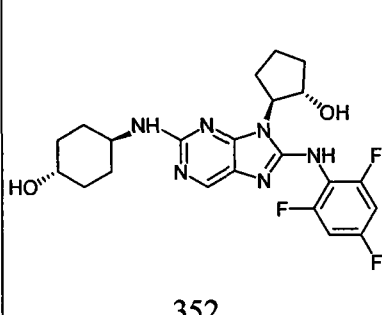
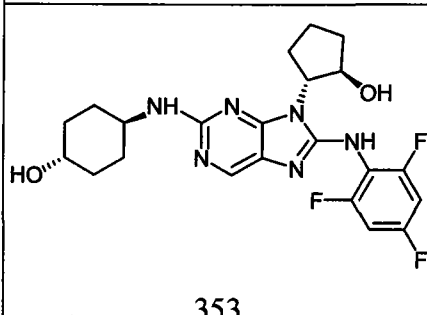
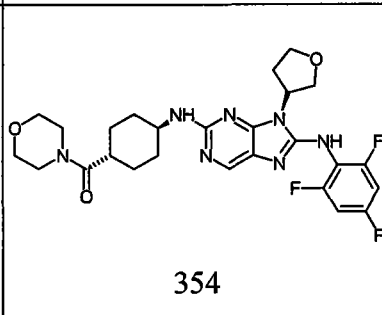
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 315	555.5 (C)	 316	598.5 (A)
 317	560.5 (B)	 318	500.4 (B)
 319	514.5 (B)	 320	526.6 (B)

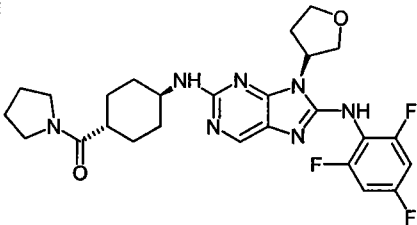
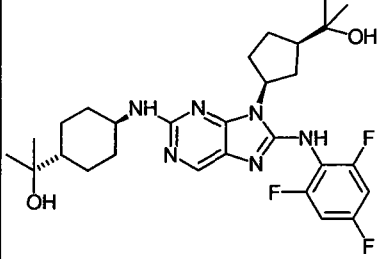
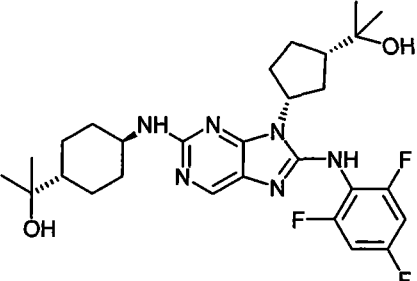
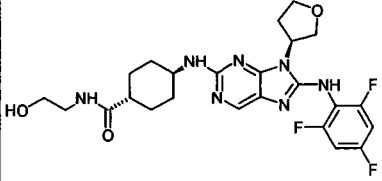
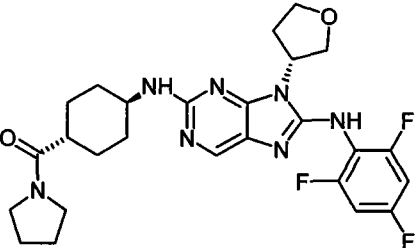
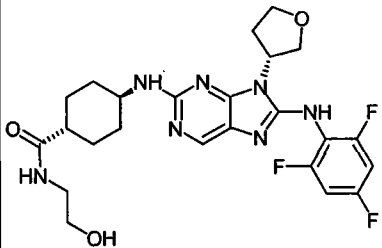
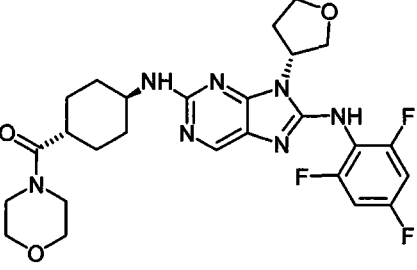
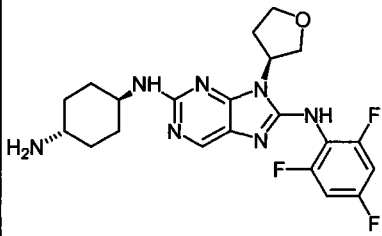
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 321	487.1 (A)	 322	487.1 (A)
 323	485.6 (A)	 324	429.4 (B)
 325	421.4 (B)	 326	429.1 (B)

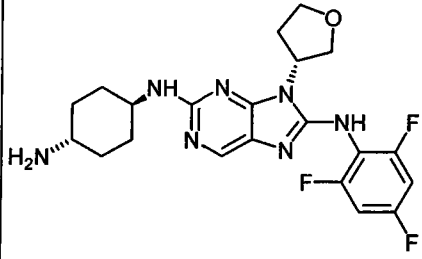
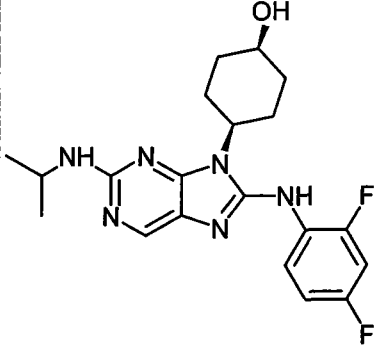
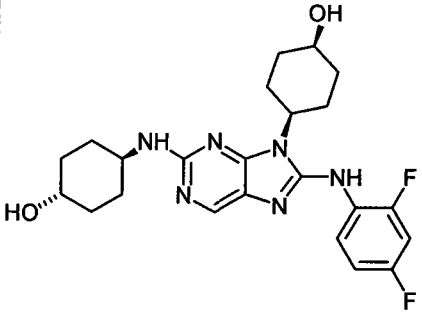
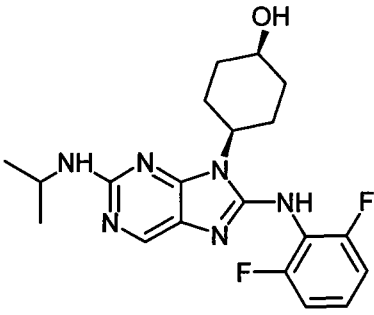
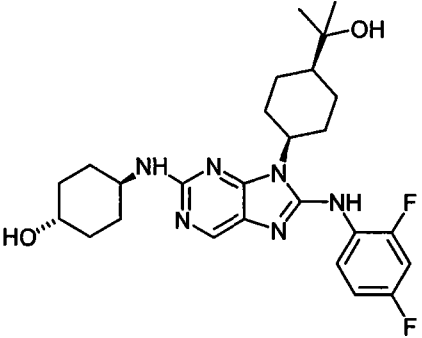
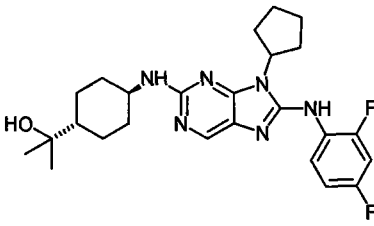
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 327	458.9 (B)	 328	459.5 (B)
 329	431.3 (B)	 330	417.6 (B)
 331	435.3 (B)	 332	417.3 (B)

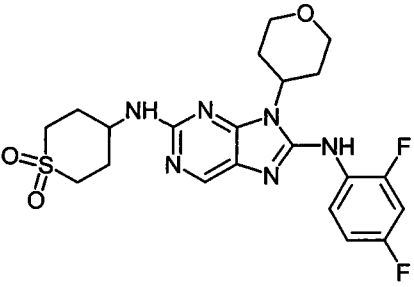
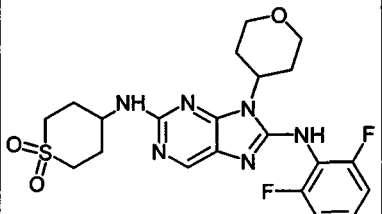
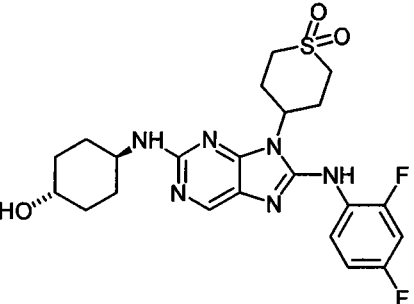
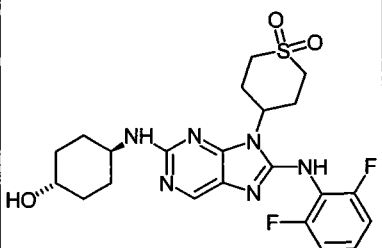
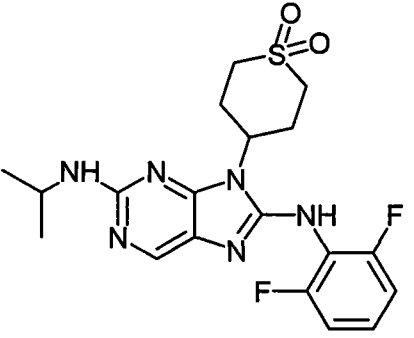
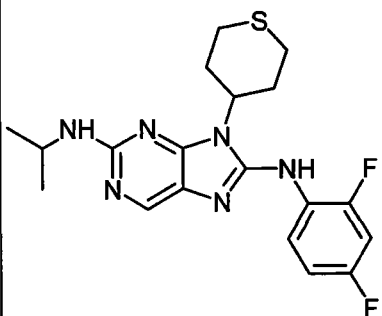
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 333	401 (B)	 334	445 (A)
 335	414 (A)	 336	463 (A)
 337	445 (A)	 338	414 (A)

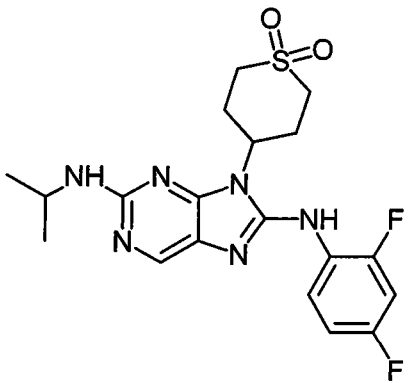
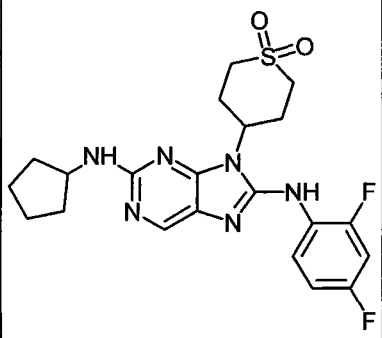
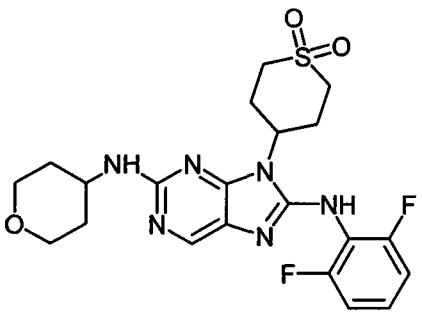
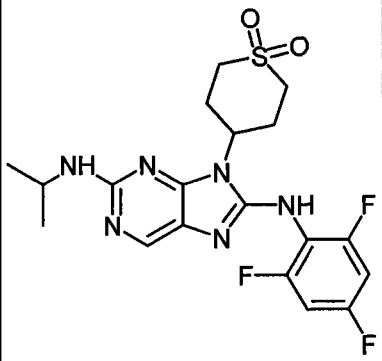
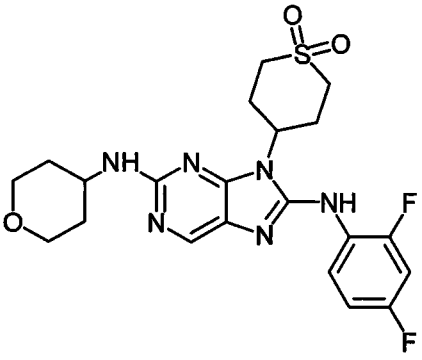
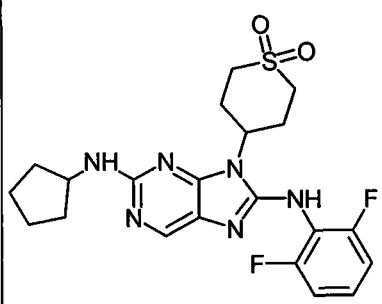
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 339	473 (A)	 340	500.5 (A)
 341	473 (A)	 342	491 (A)
 343	491 (A)	 344	473 (A)
 345	473 (A)	 346	487 (A)

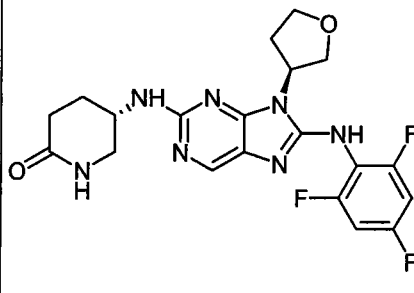
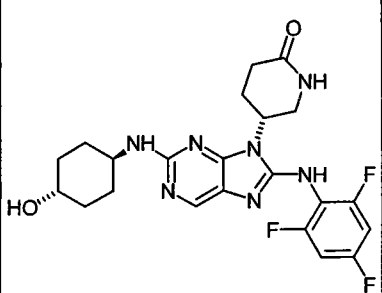
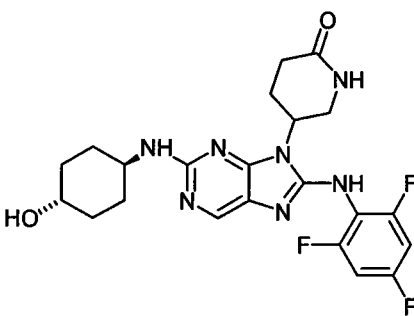
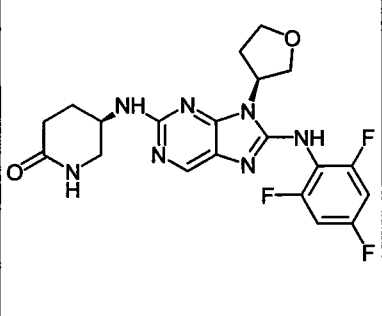
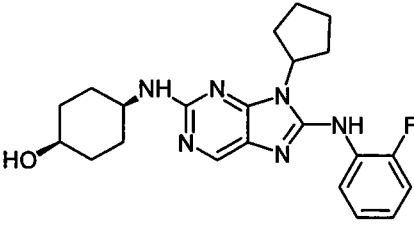
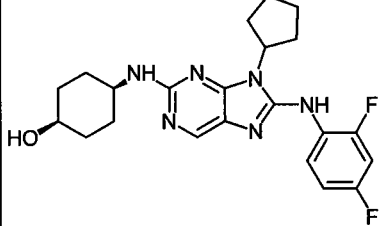
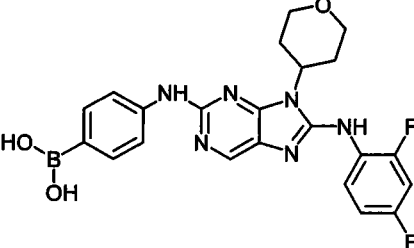
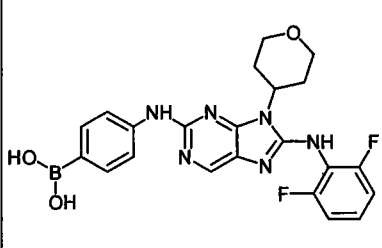
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 347	487 (A)	 348	487 (A)
 349	487 (A)	 350	505 (A)
 351	505 (A)	 352	463 (A)
 353	463 (A)	 354	546 (A)

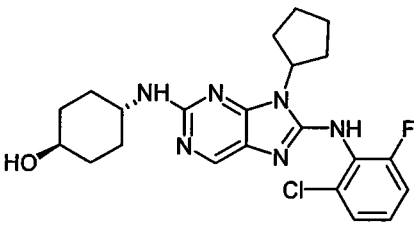
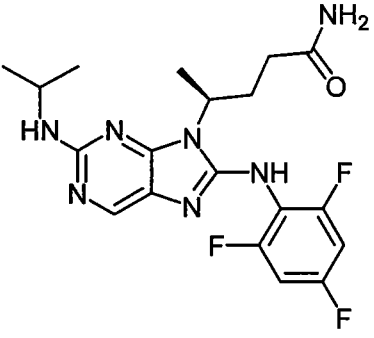
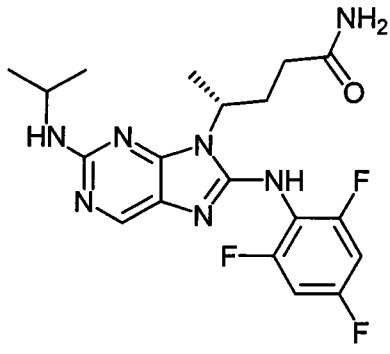
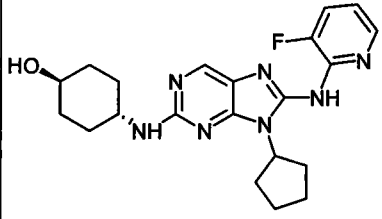
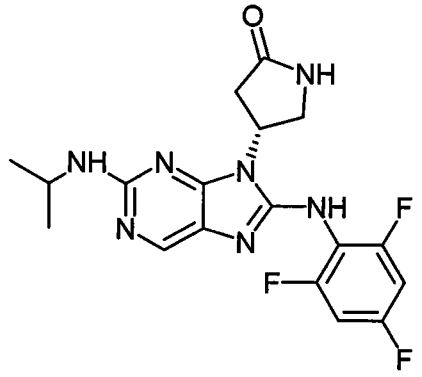
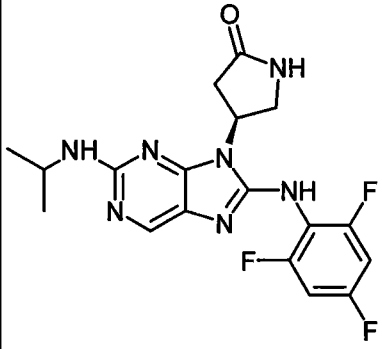
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 355	530 (A)	 356	547 (A)
 357	547 (A)	 358	520 (A)
 359	560 (A)	 360	520 (A)
 361	546 (A)	 362	448 (A)

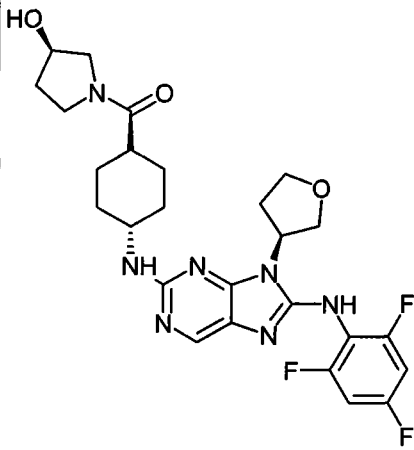
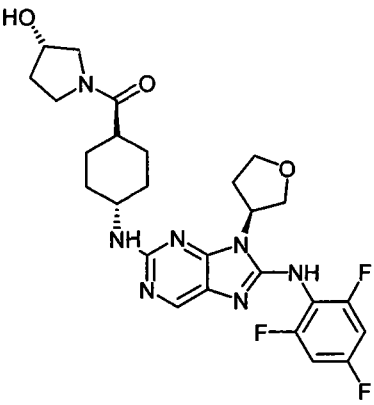
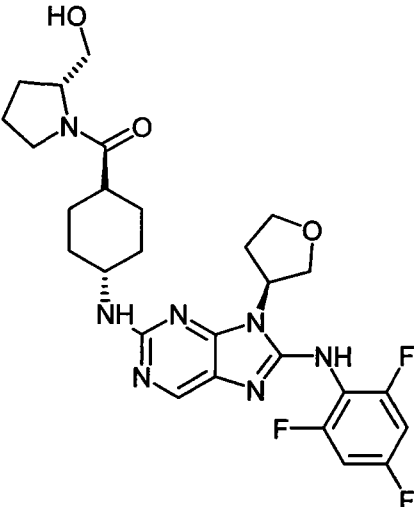
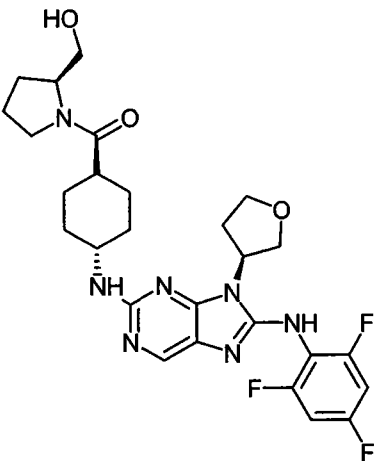
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 363	448 (A)	 364	403.5 (B)
 365	459.6 (A)	 366	403.5 (A)
 367	501.6 (A)	 368	471.6 (A)

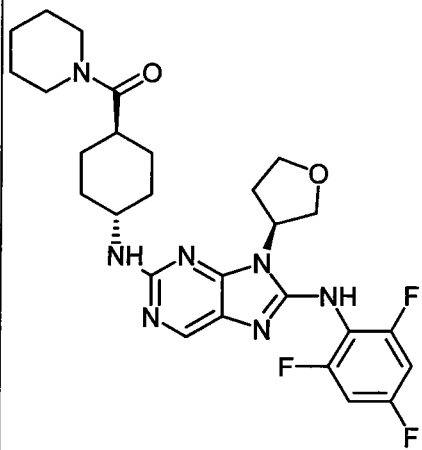
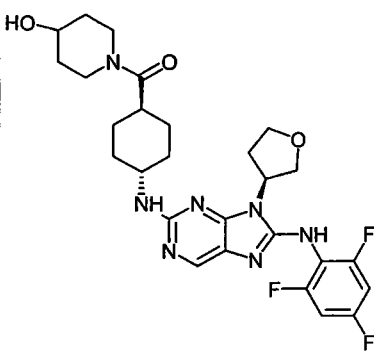
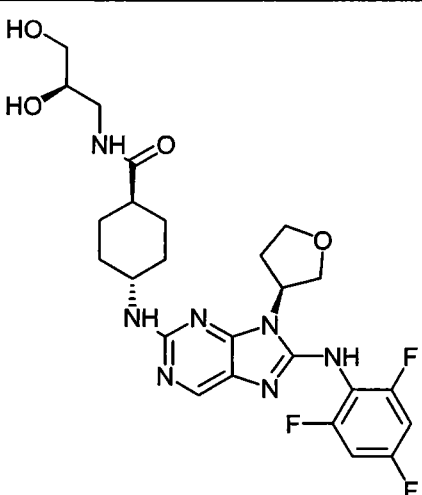
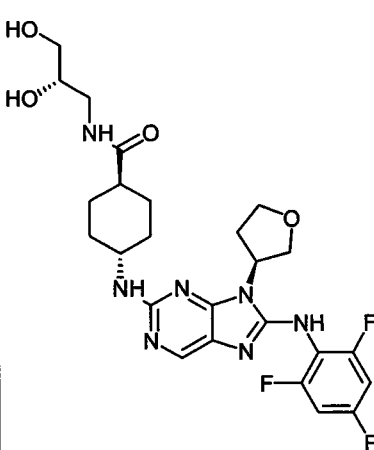
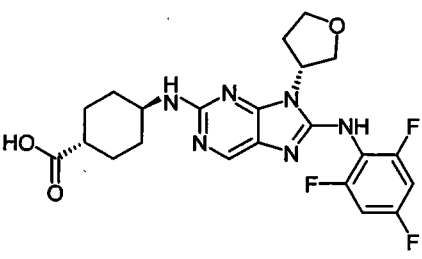
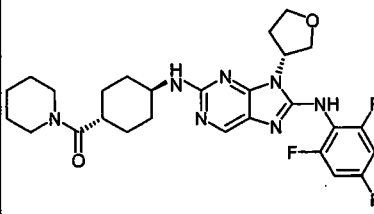
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 369	479.4 (A)	 370	479.5 (A)
 371	493.5 (A)	 372	493.5 (A)
 373	437.4 (A)	 374	405.5 (A)

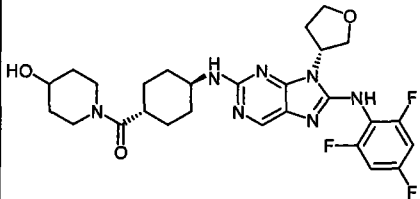
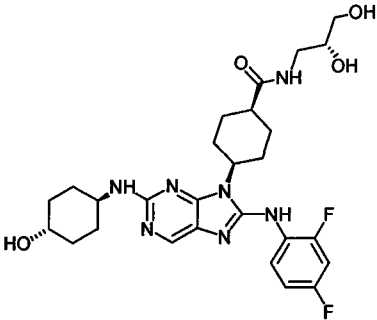
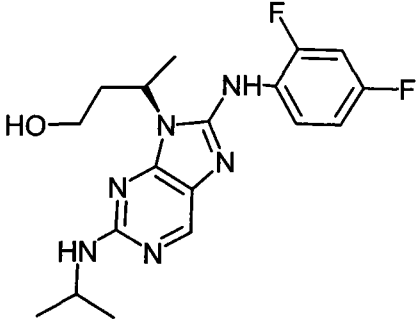
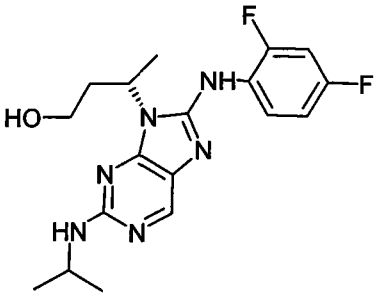
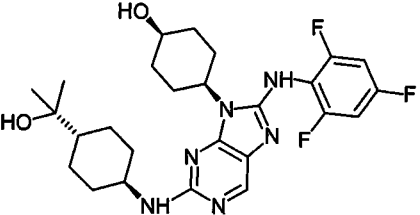
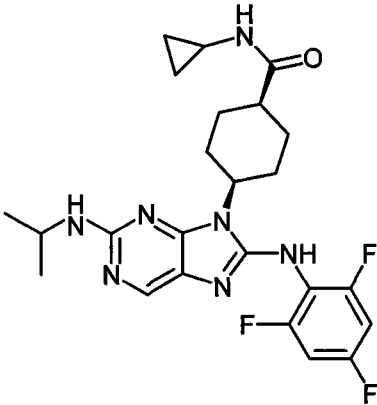
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 375	437.4 (A)	 376	463.5 (A)
 377	479.4 (A)	 378	455.3 (A)
 379	479.4 (A)	 380	463.5 (A)

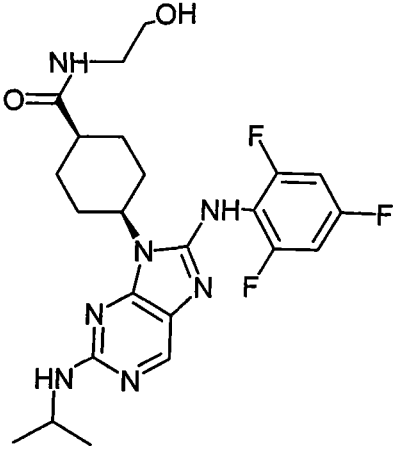
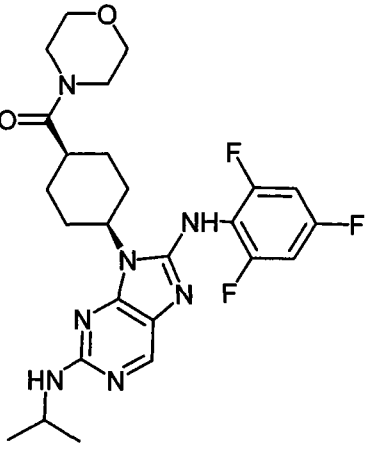
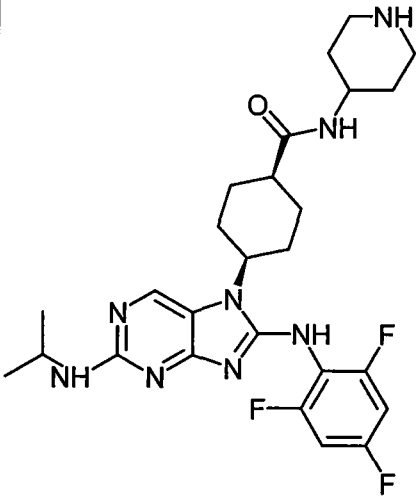
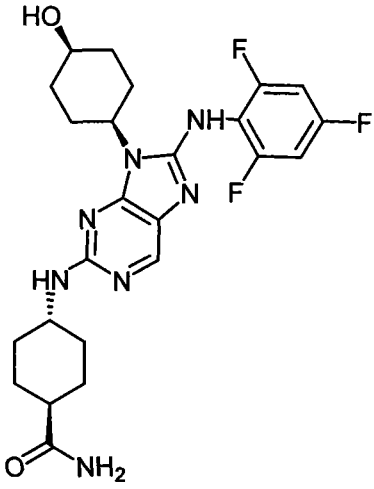
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 381	448.3 (A)	 382	476.3 (A)
 383	476.4 (A)	 384	448.3 (A)
 385	411.3 (A)	 386	429.3 (A)
 387	467.5 (A)	 388	467.5 (A)

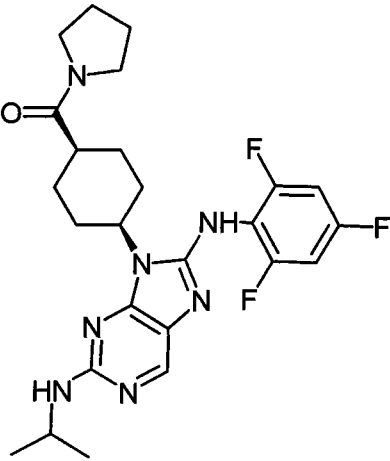
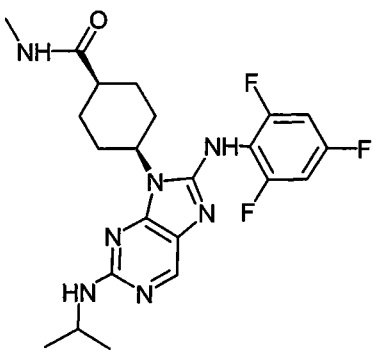
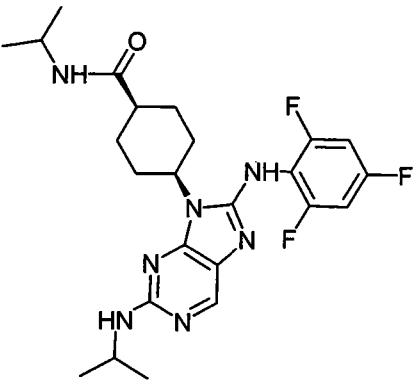
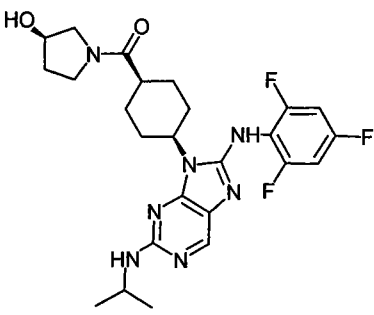
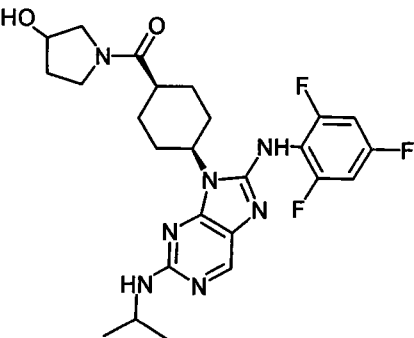
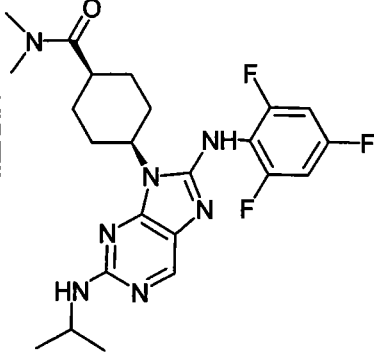
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 389	445.5 (A)	 390	422.3 (A)
 391	422.3 (11.33 / A)	 392	412.4 (A)
 393	406.5 (A)	 394	406.5 (A)

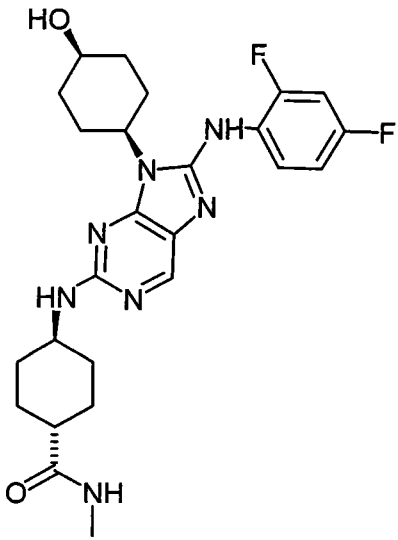
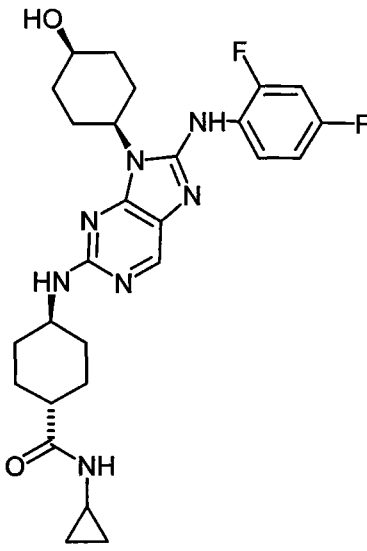
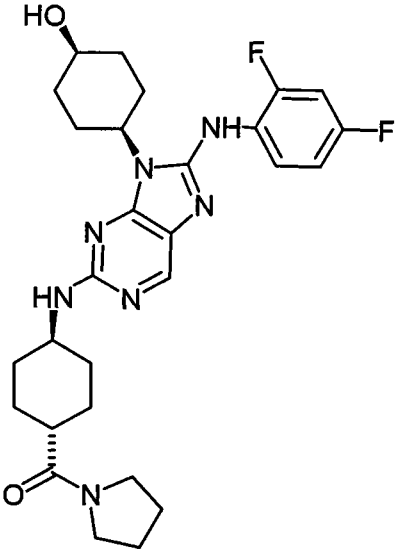
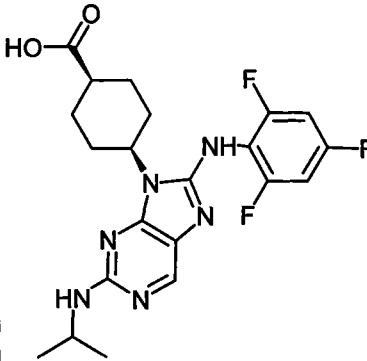
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 395	546.3 (A)	 396	546.3 (A)
 397	560.5 (A)	 398	560.5 (A)

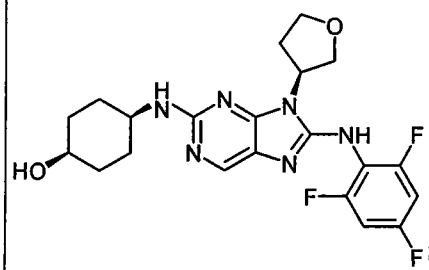
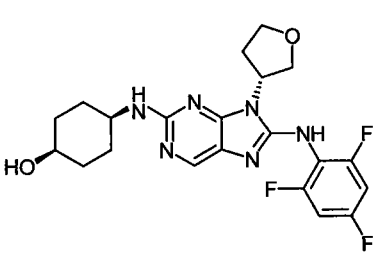
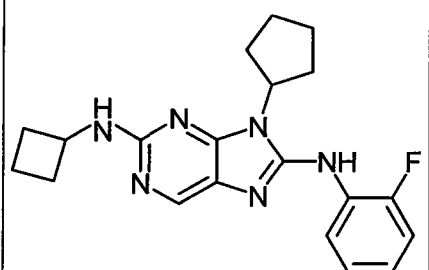
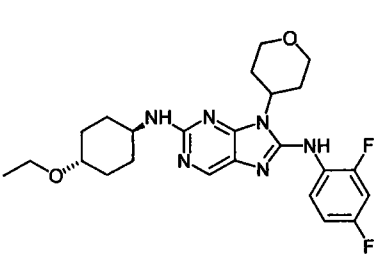
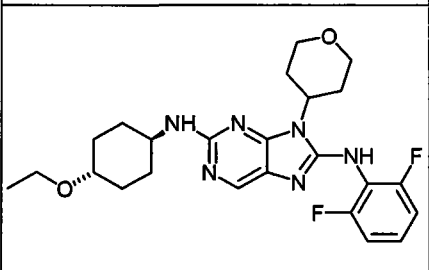
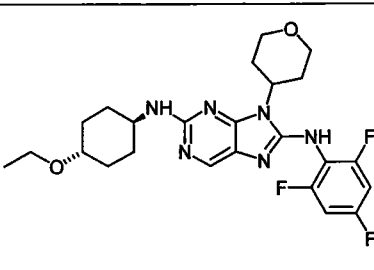
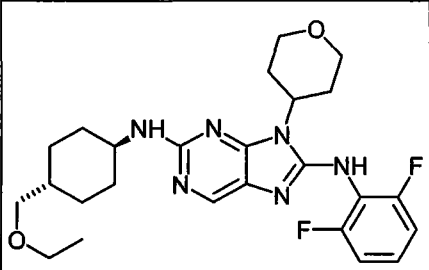
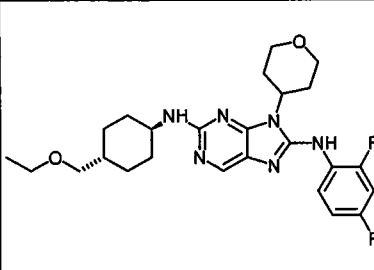
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 399	544.4 (A)	 400	560.4 (A)
 401	550.5 (A)	 402	550.5 (A)
 403	477.3 (A)	 404	544.4 (A)

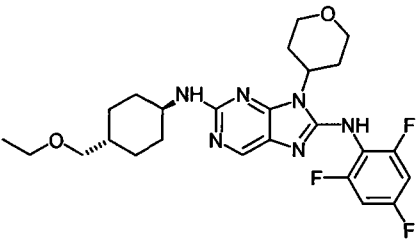
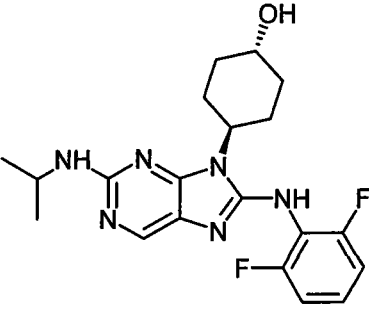
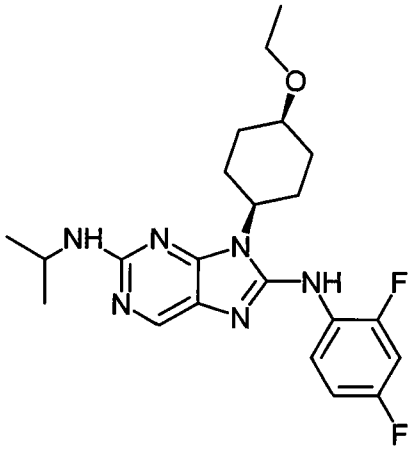
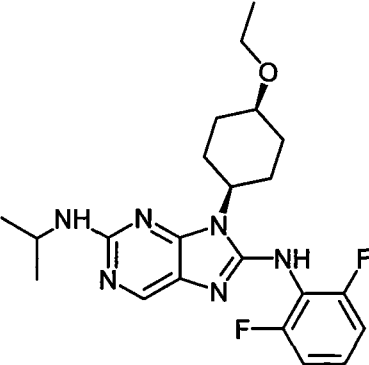
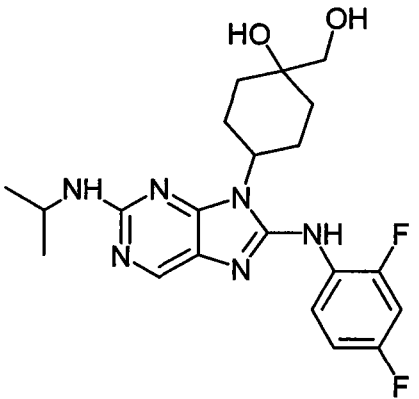
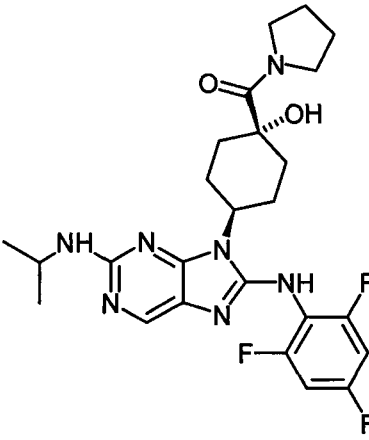
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 405	560.5 (A)	 406	560.5 (A)
 407	377.1 (A)	 408	377 (A)
 409	519.4 (B)	 410	488.5 (A)

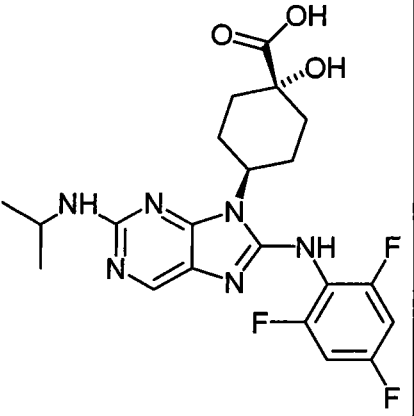
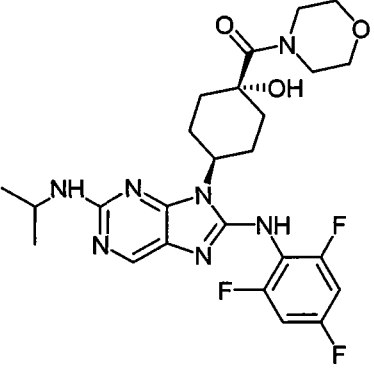
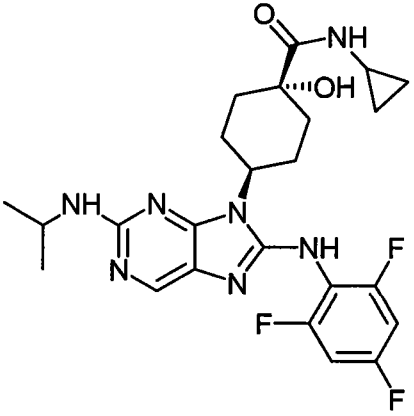
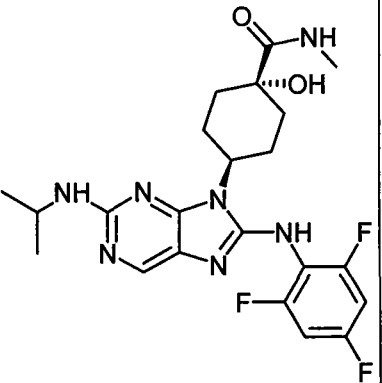
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 411	492.5 (A)	 412	418.5 (A)
 413	531.4 (A)	 414	504.5 (A)

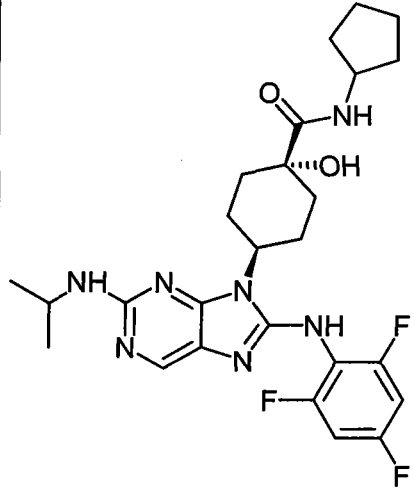
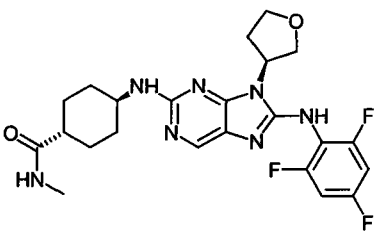
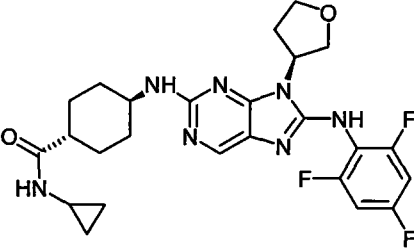
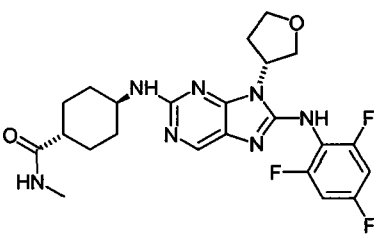
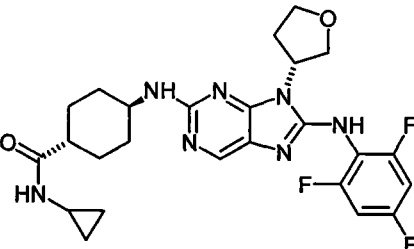
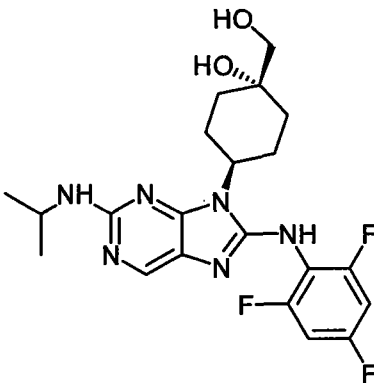
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 415	502.5 (A)	 416	461.9 (A)
 417	490.1 (A)	 418	518.3 (A)
 419	518.3 (A)	 420	476.5 (A)

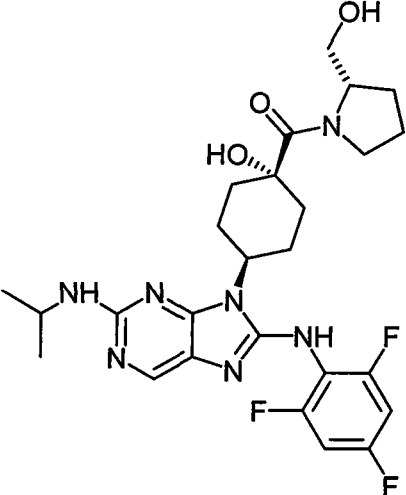
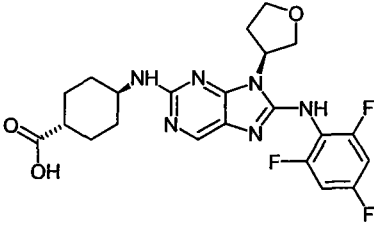
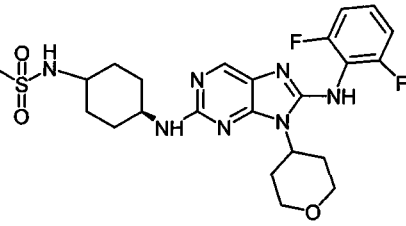
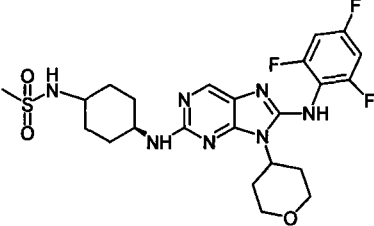
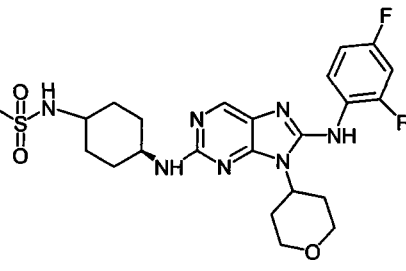
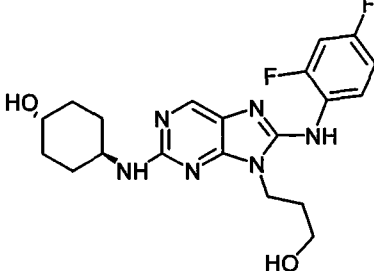
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 421	500.4 (A)	 422	526.5 (A)
 423	540.5 (A)	 424	449.5 (A)

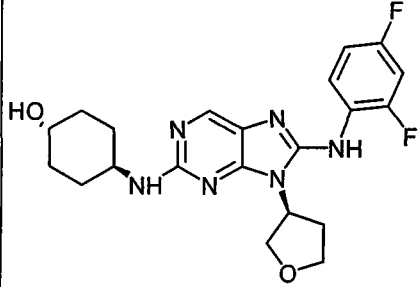
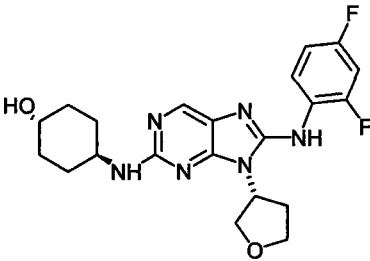
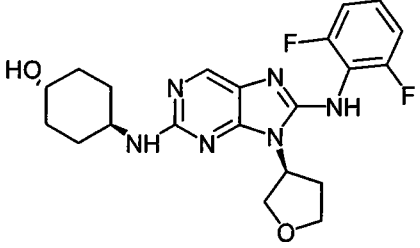
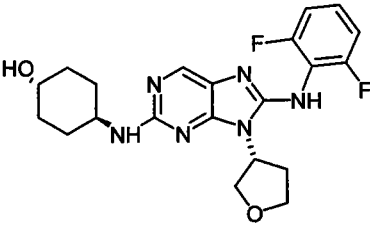
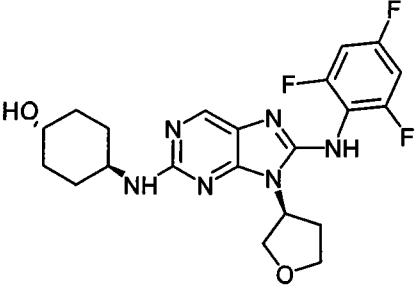
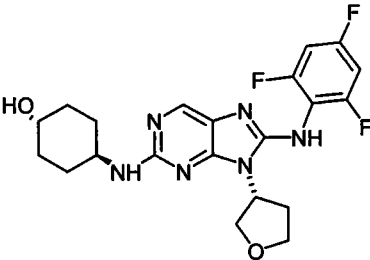
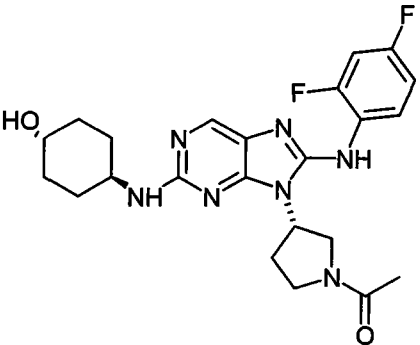
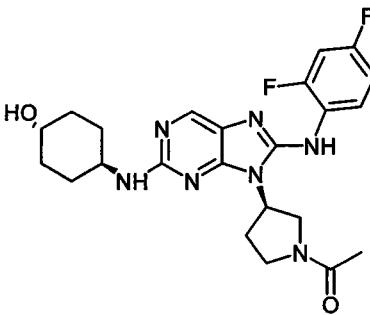
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 425	449.3 (A)	 426	449.3 (A)
 427	367.3 (A)	 428	473 (A)
 429	473 (A)	 430	491 (A)
 431	487 (A)	 432	487 (A)

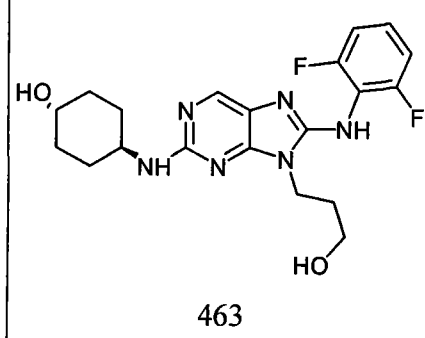
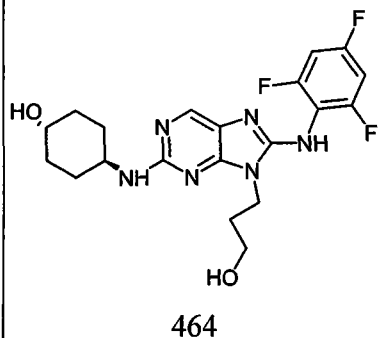
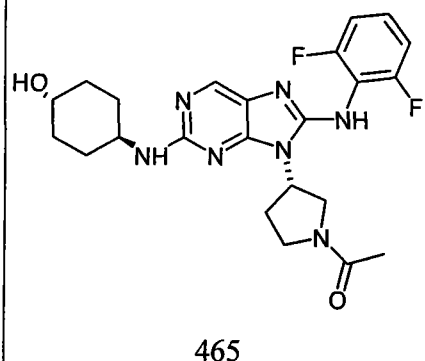
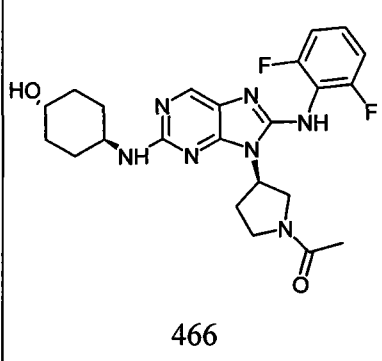
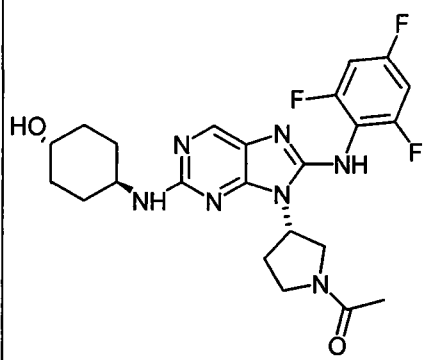
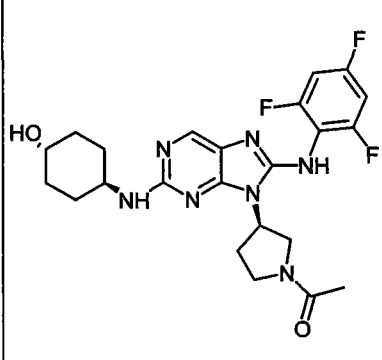
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 433	505 (A)	 434	403 (A)
 435	431 (A)	 436	431 (A)
 437	433 (A)	 438	518 (B)

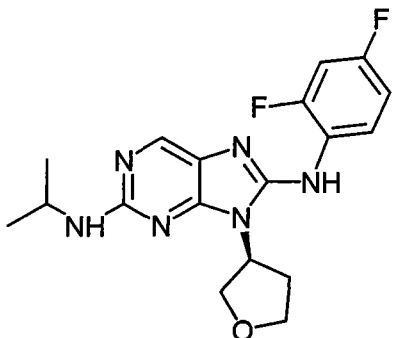
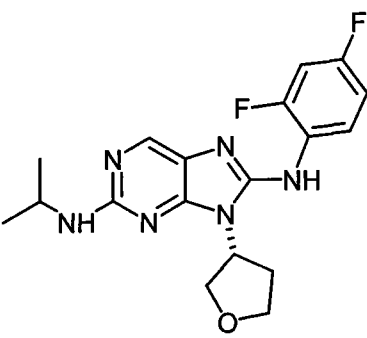
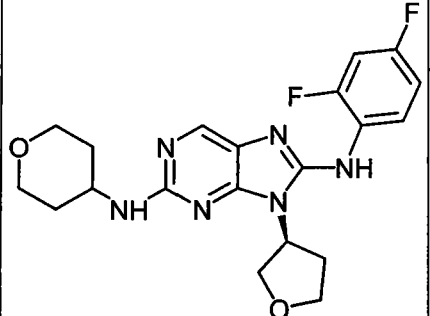
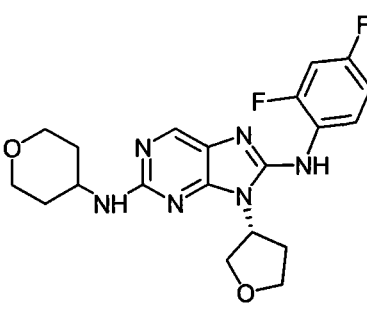
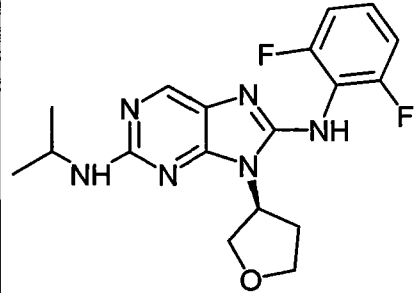
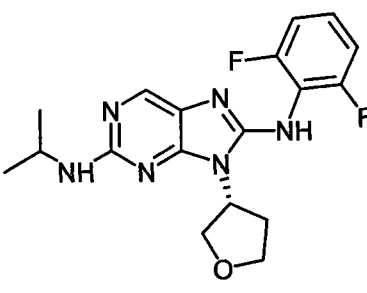
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 439	465.1 (A)	 440	534 (A)
 441	504 (A)	 442	478 (A)

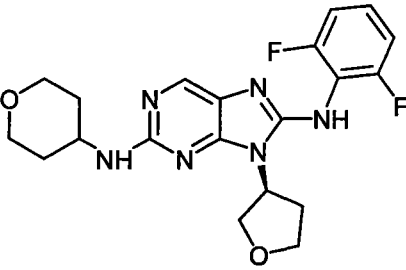
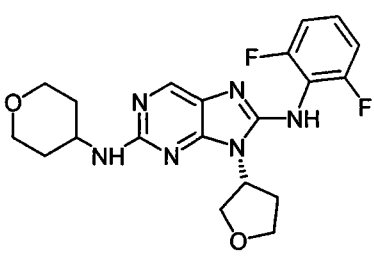
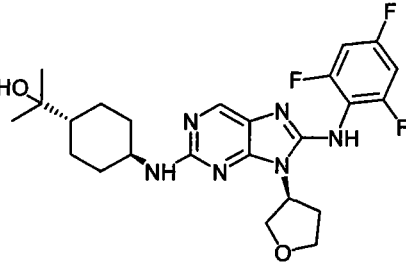
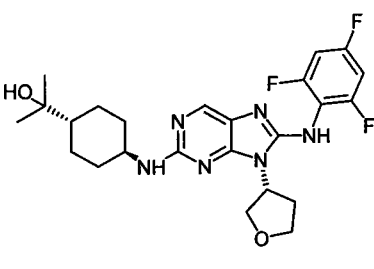
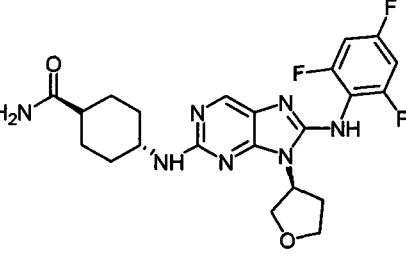
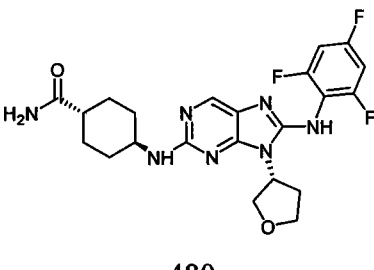
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 443	532 (A)	 444	490 (A)
 445	516 (A)	 446	490 (A)
 447	516 (A)	 448	451 (A)

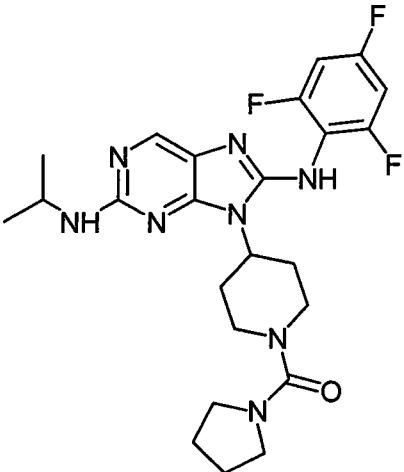
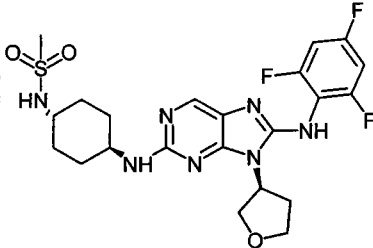
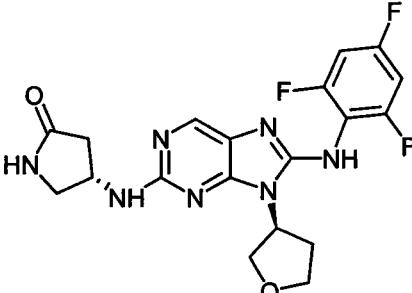
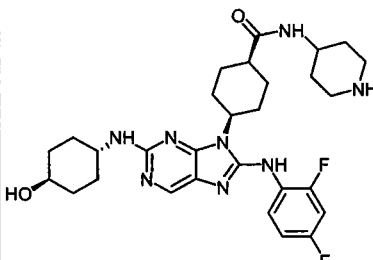
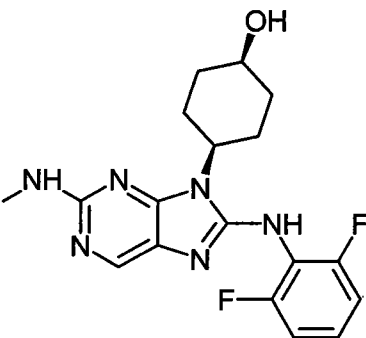
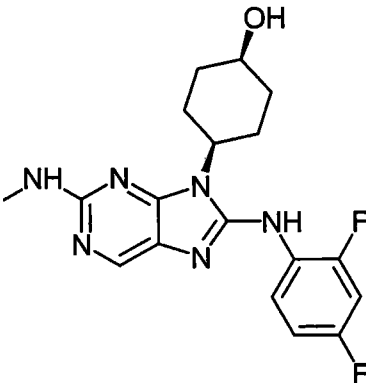
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 449	548 (A)	 450	477 (B)
 451	522.5 (A)	 452	540.5 (A)
 453	522.5 (A)	 454	419.5 (A)

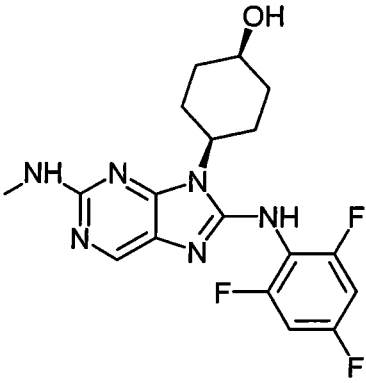
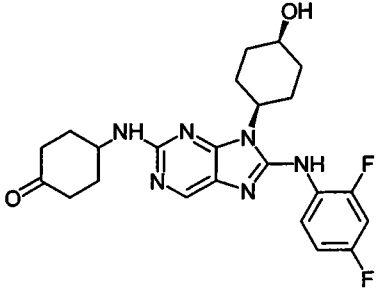
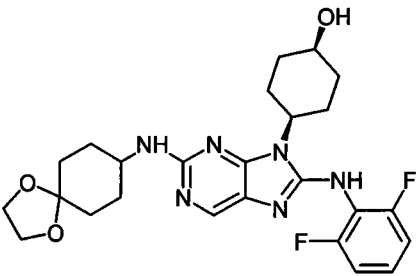
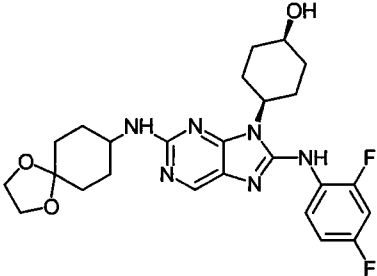
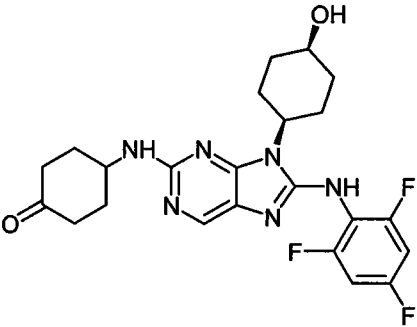
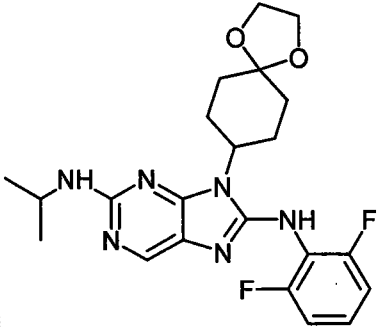
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 455	431.5 (A)	 456	431.5 (A)
 457	431.5 (A)	 458	431.5 (A)
 459	449.4 (A)	 460	449.4 (A)
 461	472.5 (A)	 462	472.5 (A)

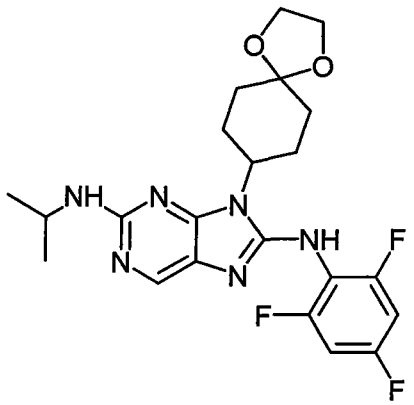
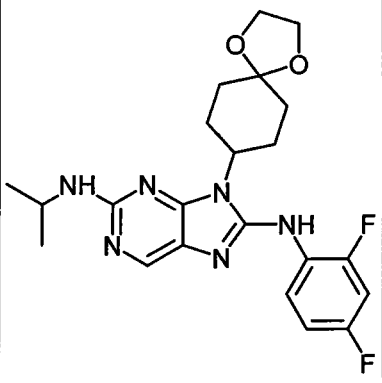
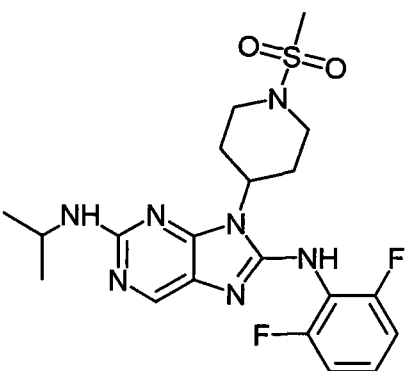
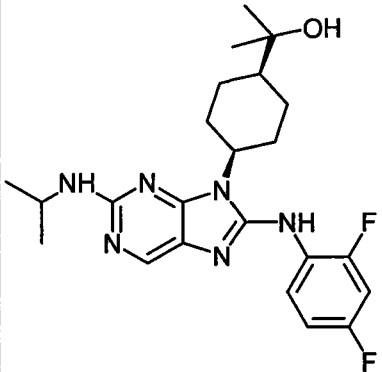
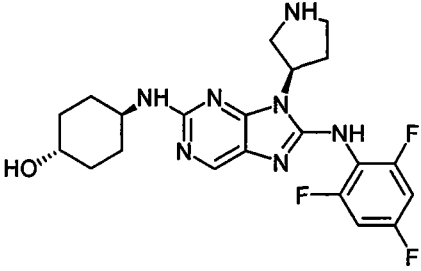
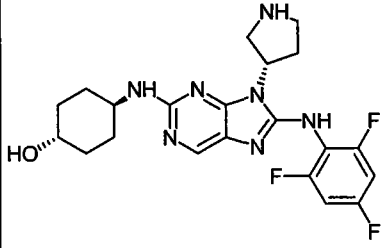
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 463	419.5 (A)	 464	437.4 (A)
 465	472.5 (A)	 466	472.6 (A)
 467	490.5 (A)	 468	490.3 (A)

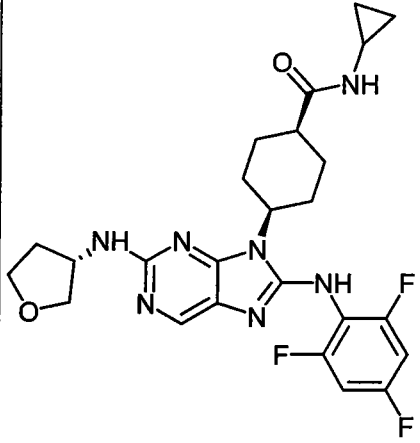
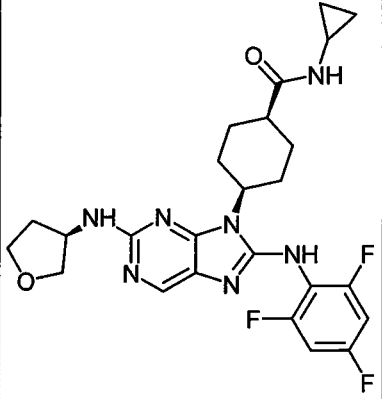
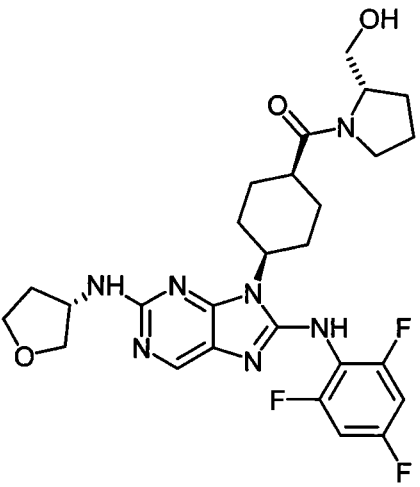
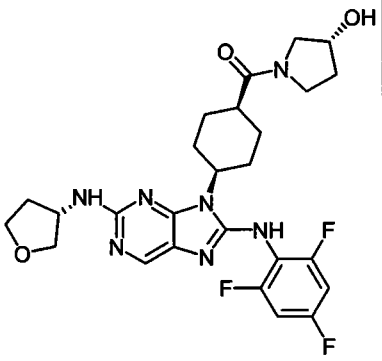
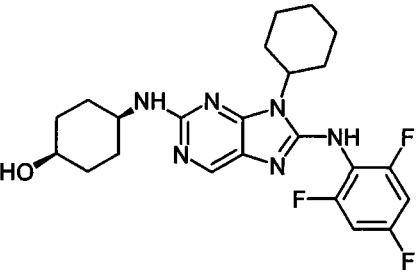
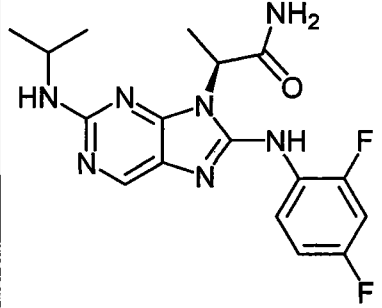
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 469	375.3 (A)	 470	375.3 (A)
 471	417.5 (A)	 472	417.5 (A)
 473	375.3 (A)	 474	375.2 (A)

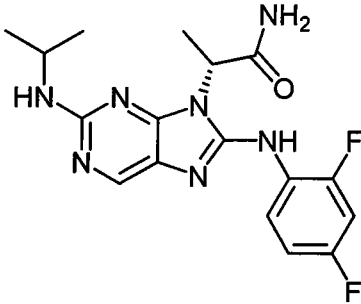
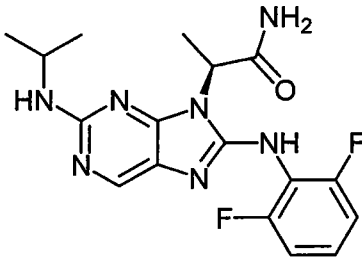
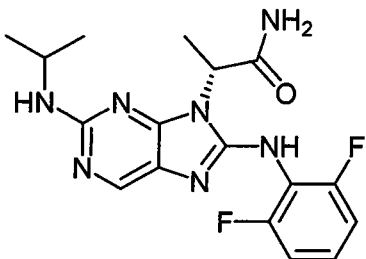
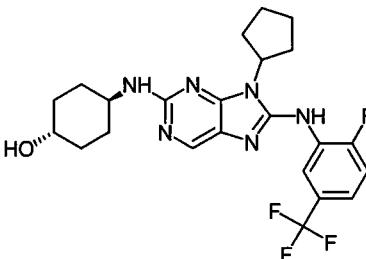
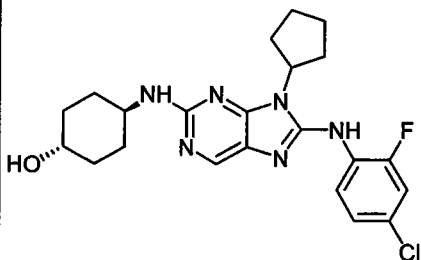
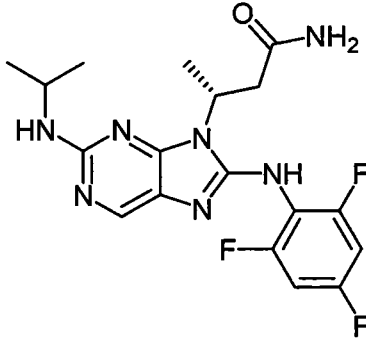
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 475	417 (A)	 476	417.5 (A)
 477	491.5 (A)	 478	491.5 (B)
 479	476.4 (A)	 480	476.4 (A)

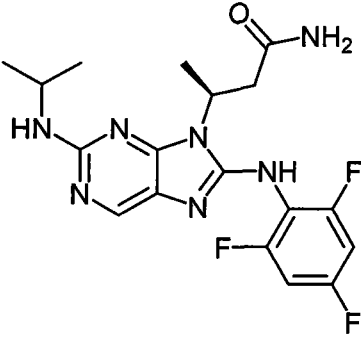
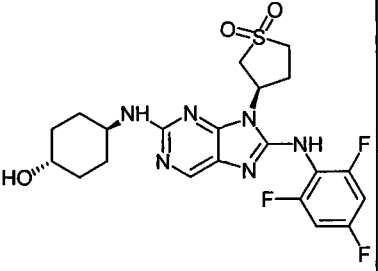
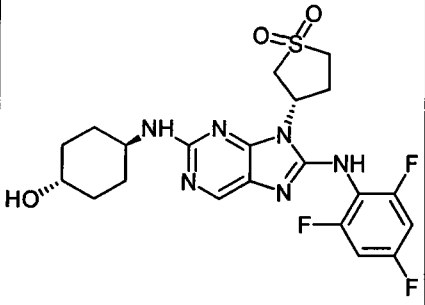
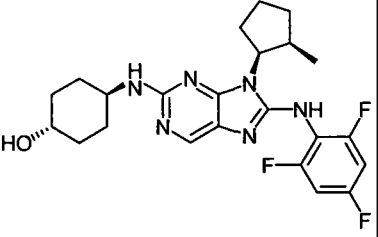
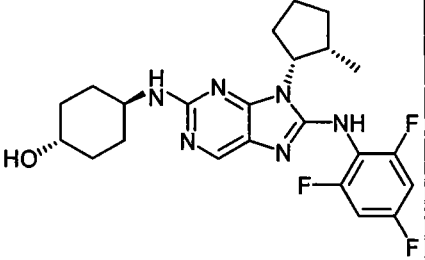
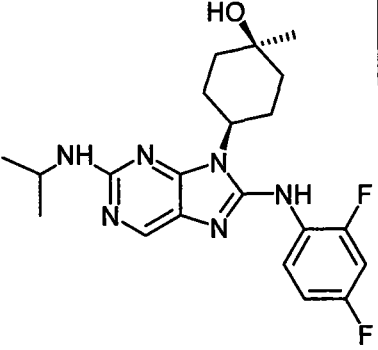
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 481	503.3 (A)	 482	526.3 (A)
 483	434.1 (A)	 484	569.7 (A)
 485	375 (B)	 486	375.3 (A)

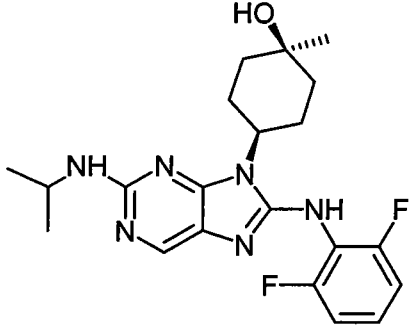
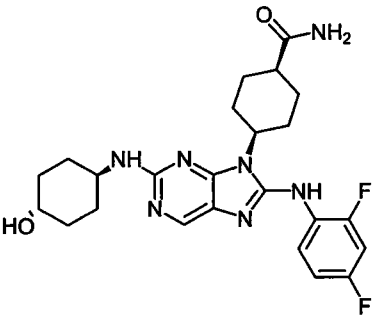
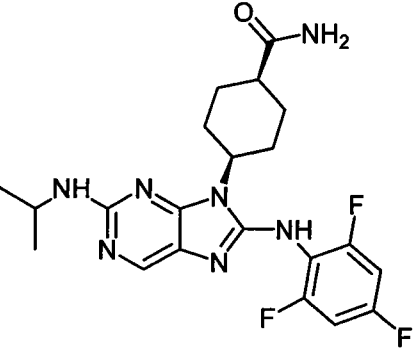
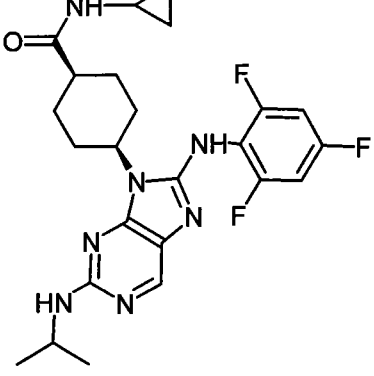
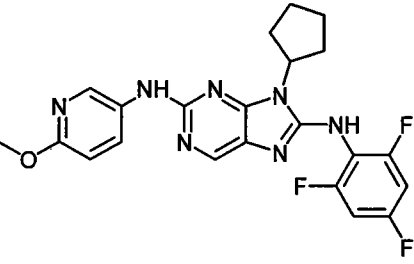
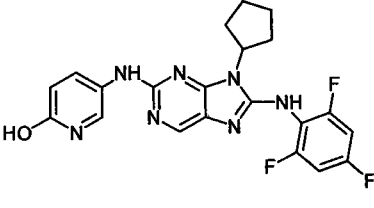
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 487	393.1 (A)	 488	457.1 (A)
 489	501.5 (A)	 490	501.4 (A)
 491	476.5 (A)	 492	445.5 (A)

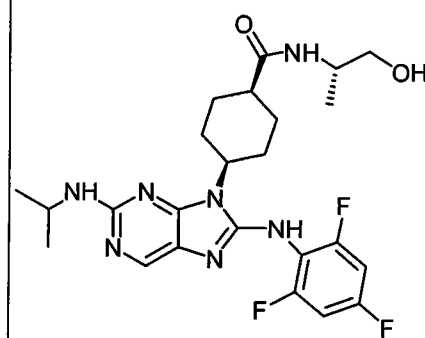
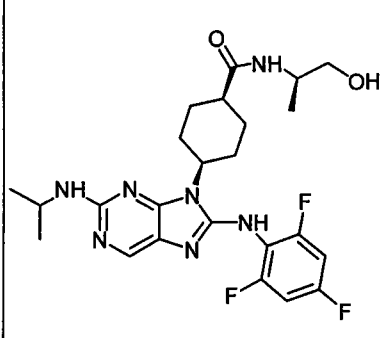
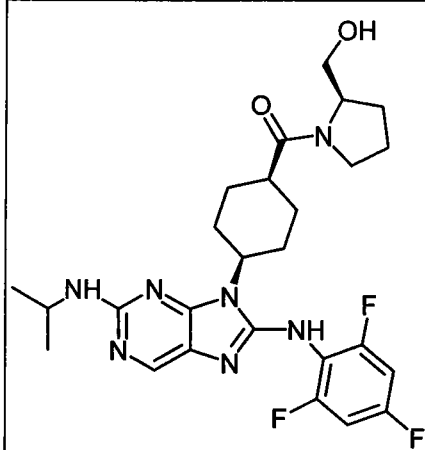
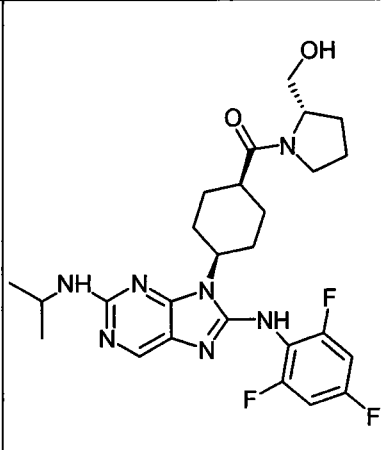
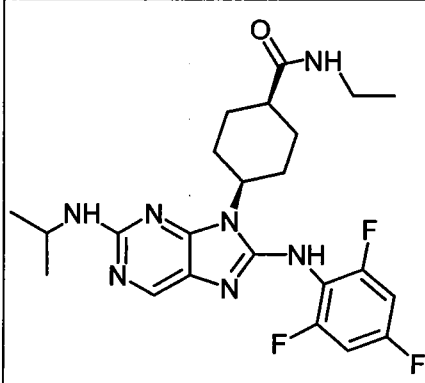
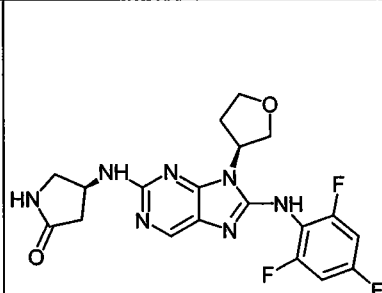
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 493	463.4 (A)	 494	445 (A)
 495	466.1 (A)	 496	445.3 (A)
 497	448.4 (A)	 498	448.4 (A)

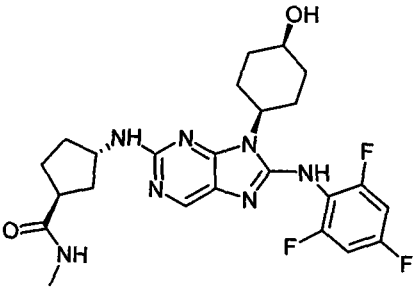
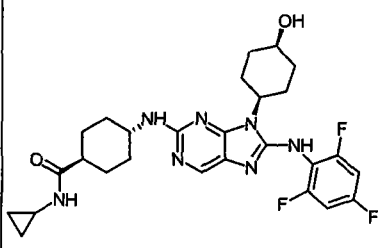
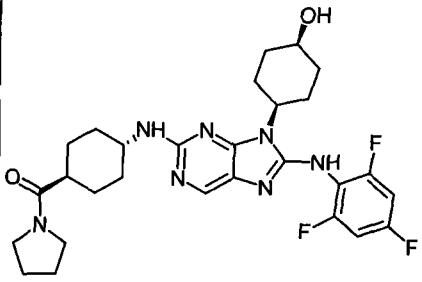
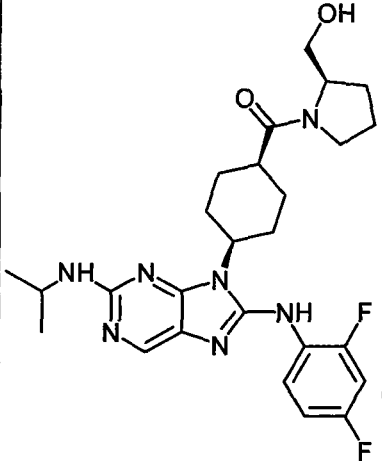
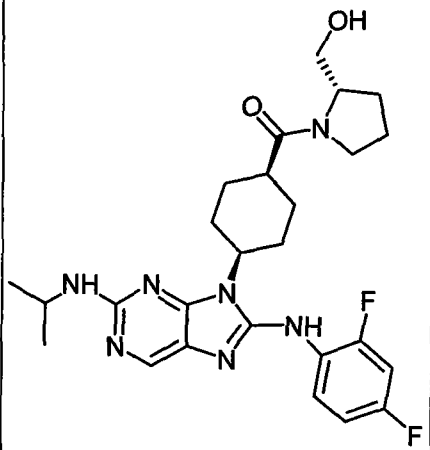
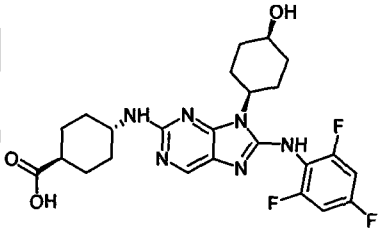
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 499	516.3 (A)	 500	516.3 (A)
 501	560.5 (A)	 502	546.5 (A)
 503	461.5 (A)	 504	375.8 (A)

化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 505	376 (A)	 506	376.1 (A)
 507	375.8 (A)	 508	479.3 (A)
 509	445.3 (A)	 510	408.1 (A)

化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 511	408.4 (A)	 512	497 (A)
 513	497 (A)	 514	461.4 (A)
 515	461.4 (A)	 516	417.6 (A)

化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 517	417.6 (A)	 518	486.6 (A)
 519	448.4 (A)	 520	488.4 (A)
 521	456.4 (A)	 522	442.4 (A)

化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 523	506 (A)	 524	506 (A)
 525	532.3 (A)	 526	532.3 (A)
 527	476.5 (A)	 528	434.4 (A)

化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 529	518.6 (A)	 530	544.4 (A)
 531	558 (A)	 532	514.6 (A)
 533	514.7 (A)	 534	505.3 (A)

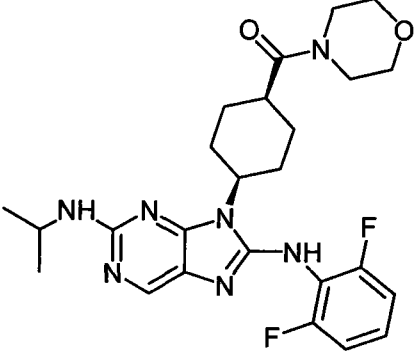
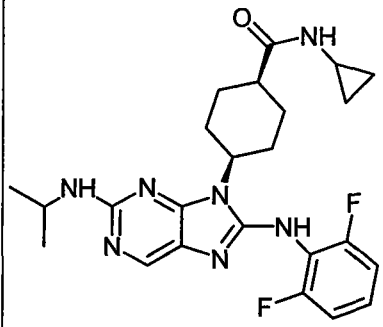
化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)	化合物	M+1 HPLC (分钟/方法)
 535	500.5 (A)	 536	470.6 (A)

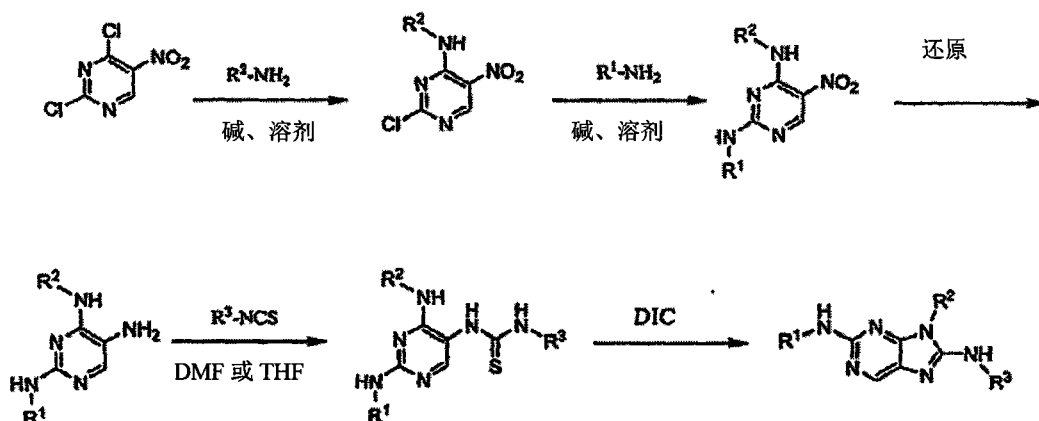
表 1 中的化合物通过 HPLC 纯化, 使用以上描述的 A-F 条件中的一个。
每种化合物的质谱测量数据 (M+1 离子) 也被列出。

表 1 中列出的氨基嘌呤化合物在本文描述的 JNK 抑制剂测试中被检测,
并被发现具有 JNK 抑制剂活性。

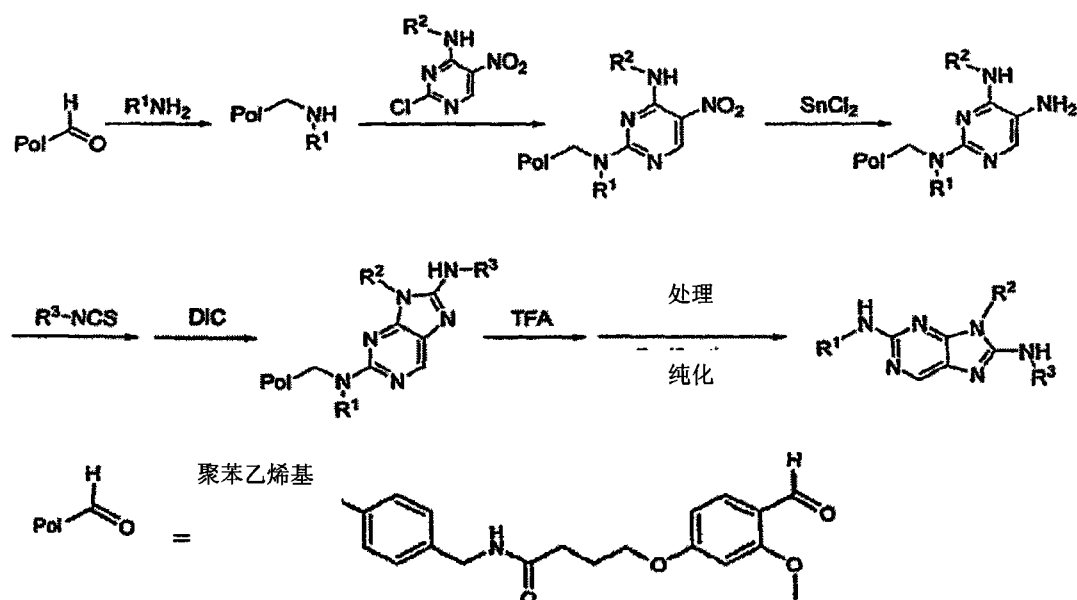
4.3 制造氨基嘌呤化合物的方法

氨基嘌呤化合物可以使用常规有机合成来制备。作为举例而非限制, 氨基嘌呤化合物可以按照下面显示的方案 1 和 2 以及实施例 5.1 到 5.53 中的说明来制备。

方案 1:

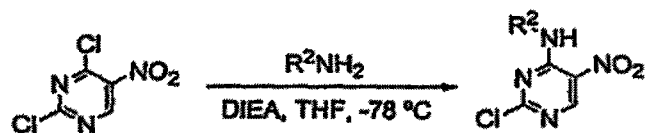


方案 2:



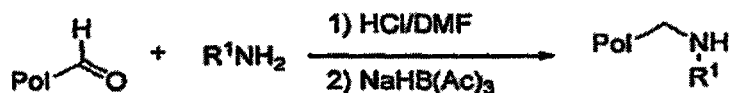
固相反应可以在例如 250mL 聚丙烯瓶中进行(对于大腔体反应(>50mL)), 或者在 20mL 带滤板的聚丙烯注射器中(<20mL)中进行。除非另外规定, 所有洗涤使用的溶剂是 HPLC 级的。除非另外规定, 每一次洗涤循环都是在 3-5 分钟内用 100mL 溶剂洗涤大的容器, 而用 10mL 溶剂洗涤小的容器。用 Lab-Line Instruments Titer Plate Shaker 来振荡反应混合物。

(2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)-R²胺的合成



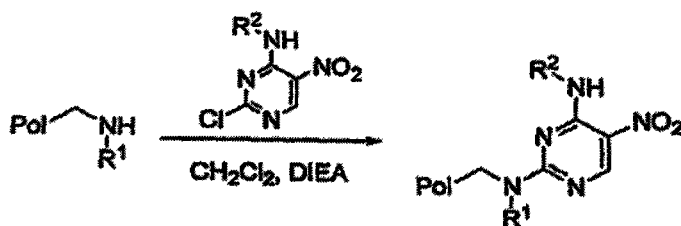
在-78℃下,将N,N-二异丙基乙胺缓慢加入到2,4-二氯-5-硝基咪唑的THF溶液中。期望的R²胺被溶解到THF中,并在-78℃下滴加到反应混合物中。反应在-78℃下搅拌大约1小时,然后过夜缓慢升温到室温。加入二氯甲烷,并用水(500mL)接着用NaHCO₃(饱和水溶液,2×500mL)洗涤洗涤有机层。有机层被干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中移除溶剂,以提供粗产物(2-氯-5-硝基咪唑-4-基)-R²胺。粗产物被使用,不需要进一步的纯化。

R¹胺的还原胺化



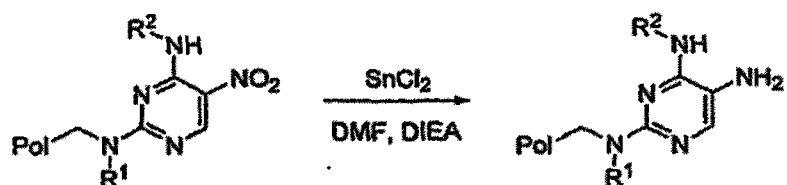
R¹胺和HCl(二氧杂环己烷中的4M溶液)在5% AcOH/DMF中的溶液,在例如250mL聚丙烯管中,被加入到4-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)丁酰基AM树脂中。树脂悬浮液在振荡器上搅动大约3小时,并加入三乙酰氧基硼氢化钠。接着振荡大约1小时,同时定时排气,树脂用5% AcOH/DMF洗涤两次,使用例如聚丙烯气体分散管在真空中吸出溶剂。加入R¹胺的第二份溶液,接着搅动1小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠,悬浮液在室温下振荡过夜,在大约第一个小时中,对反应容器排气。反应容器被排干,并用DMF(2×)、50%甲醇/DMF(2×)、DMF(3×)、和CH₂Cl₂(4×)洗涤树脂。然后,使用DMF作悬浮液,将树脂分到五个例如20mL带滤板的聚丙烯注射器中。

(2-氯-5-硝基咪唑-4-基)-R²胺的N-芳基化反应



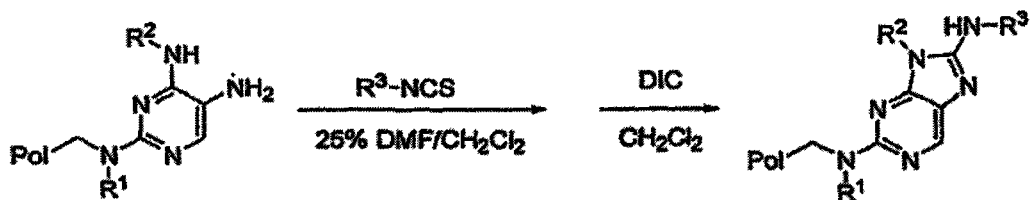
粗制的(2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)- R^2 胺和N,N-二异丙基乙胺的 CH_2Cl_2 溶液, 被加入到含有与树脂结合的不同的第二级 R^1 胺的各个注射器中。该混合物振荡过夜后, 反应溶液被排出, 并用 DMF(5 $\times$)和 CH_2Cl_2 (7 $\times$)洗涤树脂。

硝基还原



$SnCl_2$ 二水合物在填充了氮气的 DMF 中的溶液, 在例如带刻度的 1L 玻璃瓶中制备。加入 N,N-二异丙基乙胺, 用氮气饱和的 DMF 调节体积到 1L, 而且溶液用平缓的氮气气流填充大约 30 分钟。在例如 20mL 带滤板的聚丙烯注射器中, $SnCl_2$ 溶液被加入到每种与树脂结合的 5-硝基嘧啶中。反应混合物被戴上注射器帽, 并振荡过夜。反应溶液被排出, 用填充了氮气的 DMF(3 $\times$)洗涤树脂, 并加入新鲜制备的 $SnCl_2$ 溶液。振荡过夜后, 反应溶液被排出, 并用填充了氮气的 DMF(3 $\times$)洗涤树脂。在用 $SnCl_2$ 溶液第三次处理过夜后, 反应溶液被排出, 用 DMF(3 $\times$)洗涤树脂, 接着用 50%DMF/ H_2O 和 DMF(各 3 $\times$)交替洗涤。接着用甲醇(2 $\times$)、DMF(2 $\times$)、和 CH_2Cl_2 (7 $\times$)洗涤树脂。使用 DMF 作悬浮液, 将每种树脂分到四个例如 20mL 带滤板的聚丙烯注射器中。

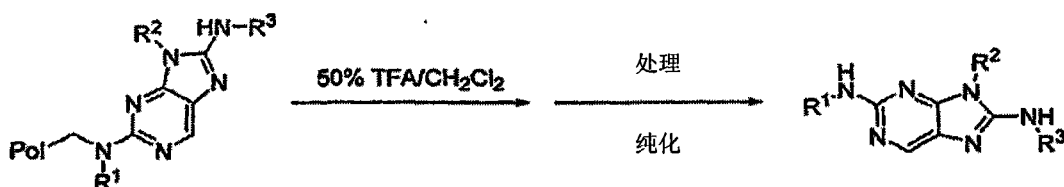
氨基嘌呤的形成



期望的异硫氰酸酯被加入到每种与树脂结合的 5-氨基嘧啶在 DMF 和 CH_2Cl_2 中的悬浮液中。包含树脂悬浮液的 20mL 带滤板的聚丙烯注射器被戴上注射器帽, 并振荡过夜。反应溶液被排出, 接着加入 DIC 的 CH_2Cl_2 溶液。

反应混合物振荡大约4天,反应溶液被排出,并用DMF(5×)和CH₂Cl₂(7×)洗涤树脂。得到的与树脂结合的氨基嘌呤在真空中干燥。

从树脂上分离



50%v/v 的 TFA/CH₂Cl₂ 溶液,在例如 20mL 带滤板的聚丙烯注射器中,被加入到与树脂结合的氨基嘌呤中。让得到的树脂悬浮液振荡过夜,反应溶液被收集,并在真空中干燥。残余物在 EtOAc 和饱和的 Na₂CO₃ 水溶液之间分开。进一步用 EtOAc(2×4mL)萃取后,收集有机层,通过聚乙烯滤板,并在真空中干燥。残余物被溶解到 DMSO 中,通过硅质塞,并使用制备级 HPLC 纯化,以提供期望的氨基嘌呤。

方案 1 和 2 的说明性实施例见下文实施例 5.1 到 5.14。

氨基嘌呤化合物的药学上可接受的盐,可以通过常规的和已知的技术形成,例如通过让氨基嘌呤化合物和如上披露的合适的酸反应。这样的盐典型地在中等温度下以高产率形成,而且经常仅仅通过在合成的最后步骤中用合适的酸性洗涤分离化合物来制备。形成盐的酸可以被溶解到适当的有机溶剂或水性有机溶剂中,例如烷醇、酮、或者酯。另一方面,如果氨基嘌呤化合物被期望为游离碱形式,可以依照已知的技术,最后用碱性洗涤步骤分离它。举例来说,制备盐酸盐的典型技术是将游离碱溶解到合适的溶剂中,并在通入氯化氢气体之前,彻底干燥溶液,如同通过分子筛那样。

4.4 使用方法

氨基嘌呤化合物可以作为药物使用,可在动物或者人类中治愈或者预防

疾病。进一步地，氨基嘌呤化合物具有抗蛋白激酶活性，包括在癌症、心血管疾病、炎症疾病、自身免疫疾病、和代谢病症中涉及的那些蛋白激酶。因此，本发明提供氨基嘌呤化合物的多种用途，包括对下面列出的那些疾病的治疗或者预防。本发明提供的方法包含对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。

氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防的代表性自身免疫性疾病包括但不限于类风湿性关节炎、类风湿性脊柱炎、骨关节炎、多发性硬化、狼疮、炎症性肠炎、溃疡性结肠炎、克隆氏病、重症肌无力、Graves 病、和糖尿病(例如 I 型糖尿病)。

氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防的代表性炎性病症包括但不限于哮喘和过敏性鼻炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化、炎症性肠炎、肠易激综合症、克隆氏病、粘液性结肠炎、溃疡性结肠炎、糖尿病(例如 I 型糖尿病和 II 型糖尿病)、和肥胖。

氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防的代表性代谢病症包括但不限于肥胖和糖尿病(例如 II 型糖尿病)。

在一个具体的实施方案中，本发明提供治疗或者预防胰岛素抵抗的方法。在某些实施方案中，本发明提供治疗或者预防导致糖尿病(例如 II 型糖尿病)的胰岛素抵抗的方法。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗或者预防 X 综合症或者代谢综合症的方法。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗或者预防糖尿病的方法。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗或者预防 II 型糖尿病、I 型糖尿病、缓慢起病型 I 型糖尿病、尿崩症(例如，神经原性尿崩症、肾原性尿崩症、

致渴性尿崩症、或者妊娠尿崩症)、糖尿病、妊娠期糖尿病、多囊卵巢综合症、成年型糖尿病、青少年型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、营养不良相关性糖尿病、酮症起病型糖尿病、糖尿病前期(例如葡萄糖代谢减低)、囊性纤维化相关型糖尿病、血色素沉着症、和酮症抵抗型糖尿病的方法。

在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或者预防纤维化疾病和病症的方法。在一个具体的实施方案中,本发明提供治疗或者预防特发性肺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、脂肪性肝纤维化、和脂肪性肝炎的方法。

氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防的代表性心血管疾病包括但不限于中风、心肌梗塞、或者心、肺、肠、肾、肝、胰腺、脾、或脑的缺血性损害。

包含或者涂覆了氨基嘌呤化合物的支架或者支架植入物可有效治疗或者预防的代表性心血管和肾脏疾病包括动脉粥样硬化,以及治疗或者预防血管介入治疗后(例如血管成形术)的再狭窄。

在另一个实施方案中,本发明提供了对供移植的 β -胰岛细胞(例如人的)的改进处理方法。

在另一个实施方案中,本发明提供了对供移植的 β -胰岛细胞(例如人的)的改进培养方法。

在另一个实施方案中,本发明提供了改进供移植的 β -胰岛细胞(例如人的)的活力的方法。

在另一个实施方案中,本发明提供了改进供移植的 β -胰岛细胞(例如人的)的移植存活率的方法。

在另一个实施方案中,本发明提供了改进供移植的 β -胰岛细胞(例如人的)的处理、培养、活力、和移植存活率的方法。

包含或者涂覆了氨基嘌呤化合物的支架或者支架植入物,可以进一步包含有效量的可有效治疗或者预防心血管或肾脏疾病的另一种活性剂,该另一种活性剂包括但不限于抗凝血剂、抗代谢物剂、抗炎症剂、抗血小板剂、抗凝血酶剂、抗有丝分裂剂、细胞增殖抑制剂、或者抗增殖剂。

氨基嘌呤化合物通常也可用于治疗或者预防缺血/再灌注损伤。因此,氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防急性或慢性的器官移植排斥反应,而且可有效保存组织和器官。

氨基嘌呤化合物可用于治疗或者预防的代表性癌症包括但不限于头、颈、眼、口腔、喉咙、食道、支气管、喉、咽、胸腔、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、子宫颈、乳腺、卵巢、睾丸或者其它的生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾、肝、胰腺、和脑或者中枢神经系统的癌症。

在本发明提供的方法的范围之内的癌症,包括与 BCR-ABL 以及它们的突变体或者同工型相关的那些癌症,也包括与来自 src 激酶家族的激酶、来自 Rsk 激酶家族的激酶、来自 CDK 家族的激酶、来自 MAPK 激酶家族的激酶、和酪氨酸激酶例如 Fes、Lyn、和 Syk 激酶,以及它们的突变体或者同工型相关的那些癌症。

在一个具体的实施方案中,本发明提供治疗或者预防与调控相关的疾病或者病症的方法,例如抑制激酶,包括但不限于酪氨酸-蛋白激酶(SYK)、酪氨酸-蛋白激酶(ZAP-70)、蛋白酪氨酸激酶 2 β (PYK2)、粘着斑激酶 1(FAK)、B 淋巴细胞激酶(BLK)、造血细胞激酶(HCK)、v-src 1 Yamaguchi 肉瘤病毒相关的致癌基因同源体(LYN)、T 细胞特异性蛋白-酪氨酸激酶(LCK)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶(YES)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶(SRC)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶(FYN)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶(FGR)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶

(FER)、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶(FES)、C-SRC 激酶、蛋白-酪氨酸激酶(CYL)、酪氨酸蛋白激酶(CSK)、巨核细胞相关的酪氨酸-蛋白激酶(CTK)、酪氨酸-蛋白激酶受体(EPH)、Ephrin A 型受体 1、Ephrin A 型受体 4(EPHA4)、Ephrin B 型受体 3(EPHB3)、Ephrin A 型受体 8(EPHA8)、神经营养的酪氨酸激酶受体 1 型(NTRK1)、蛋白-酪氨酸激酶(PTK2)、syk 相关的酪氨酸激酶(SRK)、蛋白酪氨酸激酶(CTK)、tyro3 蛋白酪氨酸激酶(TYRO3)、bruton 血中丙球蛋白贫乏症酪氨酸激酶(BTK)、白细胞酪氨酸激酶(LTK)、蛋白-酪氨酸激酶(SYK)、蛋白-酪氨酸激酶(STY)、tek 酪氨酸激酶(TEK)、elk 相关的酪氨酸激酶(ERK)、具有免疫球蛋白和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE)、蛋白酪氨酸激酶(TKF)、神经营养的酪氨酸激酶受体 3 型(NTRK3)、混合谱系蛋白激酶-3(MLK3)、有丝分裂原活化蛋白激酶 4(PRKM4)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1(PRKM1)、蛋白酪氨酸激酶(PTK7)、蛋白酪氨酸激酶(E EK)、微脑(果蝇)同源体(MNBH)、X 连锁的骨髓激酶(BMX)、eph 样酪氨酸激酶 1(ETK1)、巨噬细胞刺激蛋白 1 受体 (MST1R)、135kd 的 btk 相关蛋白淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)、成纤维细胞生长因子受体-2(FGFR2)、蛋白酪氨酸激酶-3(TYK3)、蛋白酪氨酸激酶(TXK)、tec 蛋白酪氨酸激酶(TEC)、蛋白酪氨酸激酶-2(TYK2)、eph 相关的受体酪氨酸激酶配体 1(EPLG1)、T 细胞酪氨酸激酶(EMT)、eph 酪氨酸激酶 1(EPHT1)、95kd 透明带受体酪氨酸激酶(ZRK)、有丝分裂原活化的蛋白激酶激酶 1(PRKMK1)、eph 酪氨酸激酶 3(EPHT3)、生长阻滞特异性基因-6(GAS6)、激酶插入域受体(KDR)、a $\times$ l 受体酪氨酸激酶(AXL)、成纤维细胞生长因子受体-1(FGFR1)、v-erb-b2 禽类成红细胞白血病病毒致癌基因同源体 2(ERBB2)、fms 样酪氨酸激酶-3(FLT3)、神经上皮酪氨酸激酶(NEP)、神经营养的酪氨酸激酶相关受体 3(NTRKR3)、eph 相关的受体酪氨酸

激酶配体 5(EPLG5)、神经营养的酪氨酸激酶受体 2 型(NTRK2)、受体样酪氨酸激酶(RYK)、B 淋巴细胞特异性酪氨酸激酶(BLK)、eph 酪氨酸激酶 2(EPHT2)、eph 相关的受体酪氨酸激酶配体 2(EPLG2)、糖原贮积症 VIII、eph 相关的受体酪氨酸激酶配体 7(EPLG7)、janus 激酶 1(JAK1)、fms 相关的酪氨酸激酶-1(FLT1)、camp 依赖性蛋白激酶调节 I 型 α (PRKAR1A)、wee-1 酪氨酸激酶(WEE1)、eph 样酪氨酸激酶 2(ETK2)、受体酪氨酸激酶 musk、胰岛素受体(INSR)、janus 激酶 3(JAK3)、fms 相关的酪氨酸激酶-3 配体蛋白激酶 $c\beta 1$ (PRKCB1)、酪氨酸激酶型细胞表面受体(HER3)、janus 激酶 2(JAK2)、lim 结构域激酶 1(LIMK1)、双特异性磷酸酶 1(DUSP1)、造血细胞激酶(HCK)、酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 η 多肽(YWHAH)、ret 原癌基因(RET)、酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 ζ 多肽(YWHAZ)、酪氨酸 3-单加氧酶/色氨酸 5-单加氧酶激活蛋白 β 多肽(YWHAB)、肝细胞瘤跨膜激酶(HTK)、map 激酶激酶 6、磷脂酰肌醇 3-激酶催化 α 多肽(PIK3CA)、周期素依赖性激酶抑制剂 3(CDKN3)、130kd 二酰基甘油激酶 δ 、非受体型蛋白-酪氨酸磷酸酶 13(PTPN13)、abelson 鼠科白血病病毒致癌基因同源体 1(ABL1)、二酰基甘油激酶 α (DAGK1)、粘着斑激酶 2、上皮盘状结构域受体 1(EDDR1)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、磷脂酰肌醇 3-激酶催化 γ 多肽(PIK3CG)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基(PIK3R1)、eph 同源激酶-1(EHK1)、v-kit hardy-zuckerman 4 猫科肉瘤病毒致癌基因同源体(KIT)、成纤维细胞生长因子受体-3(FGFR3)、血管内皮细胞生长因子 c (VEGFC)、表皮生长因子受体(EGFR)、致癌基因(TRK)、生长因子受体结合蛋白-7(GRB7)、ras p21 蛋白激活因子(RASA2)、met 原癌基因(MET)、src 样衔接蛋白(SLA)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、神经生长因子受体(NGFR)、血小板源

生长因子受体(PDGFR)、血小板源生长因子受体 β (PDGFRB)、双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 2(DYRK2)、双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 3(DYRK3)、双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 4(DYRK4)、双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 1A(DYRK1A)、双特异性酪氨酸-(Y)-磷酸化调节激酶 1B(DYRK1B)、CDC 样激酶 1(CLK1)、蛋白酪氨酸激酶 STY、CDC 样激酶 4(CLK4)、CDC 样激酶 2(CLK2)、或者 CDC 样激酶 3(CLK3)。

在另一个实施方案中, 本发明提供了治疗或者预防与丝氨酸/苏氨酸激酶或者相关分子的调控例如抑制相关联的疾病或者病症的方法, 所述激酶或相关分子包括但不限于周期素依赖性激酶 7(CDK7)、rac 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 n(PKN)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 2(STK2)、拉链蛋白激酶(ZPK)、蛋白-酪氨酸激酶(STY)、bruton 血中丙球蛋白贫乏症酪氨酸激酶(BTK)、mkn28 激酶、X 连锁的蛋白激酶(PRKX)、elk 相关的酪氨酸激酶(ERK)、核糖体蛋白 s6 激酶 90kd 多肽 3(RPS6KA3)、糖原贮积症 VIII、死亡相关的蛋白激酶 1(DAPK1)、pctaire 蛋白激酶 1(PCTK1)、干扰素诱导双链 RNA 蛋白激酶(PRKR)、激活素 a 受体 II 型样激酶 1(ACVRLK1)、camp 依赖性催化性蛋白激酶 α (PRKACA)、Y 连锁的蛋白激酶(PRKY)、G 蛋白偶联受体激酶 2(GPRK21)、 θ 形式蛋白激酶 c (PRKCQ)、lim 结构域激酶 1(LIMK1)、磷酸甘油酸激酶 1(PGK1)、lim 结构域激酶 2(LIMK2)、c-jun 激酶、激活素 a 受体 II 型样激酶 2(ACVRLK2)、janus 激酶 1(JAK1)、elk1 基序激酶(EMK1)、雄性生殖细胞相关激酶(MAK)、酪蛋白激酶 2 α -原初亚基(CSNK2A2)、酪蛋白激酶 2 β 多肽(CSNK2B)、酪蛋白激酶 2 α 1 多肽(CSNK2A1)、ret 原癌基因(RET)、造血祖细胞激酶 1、保守的螺旋-环-螺旋泛在激酶(CHUK)、酪蛋白激酶 1 δ (CSNK1D)、酪蛋白激酶 1 ϵ (CSNK1E)、v-akt 鼠科胸腺瘤病毒致癌基因同源

体 1(AKT1)、肿瘤蛋白 p53(TP53)、蛋白磷酸酶 1 调节(抑制)亚基 2(PPP1R2)、致癌基因 pim-1(PIM1)、转化生长因子- β 受体 II 型(TGFBR2)、转化生长因子- β 受体 I 型(TGFBR1)、v-raf 鼠科肉瘤病毒致癌基因同源体 b1(BRAF)、骨成形蛋白受体 II 型(BMPR2)、v-raf 鼠科肉瘤 3611 病毒致癌基因同源体 1(ARAF1)、v-raf 鼠科肉瘤 3611 病毒致癌基因同源体 2(ARAF2)、蛋白激酶 C(PKC)、v-kit hardy-zuckerman 4 猫科肉瘤病毒致癌基因同源体(KIT)或者 c-KIT 受体(KITR)。

在另一个实施方案中,本发明提供了治疗或者预防与 MAP 激酶的调控例如抑制相关的疾病或者病症的方法,该激酶包括但不限于有丝分裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、p44erk1、p44mapk、有丝分裂原活化蛋白激酶 3(MAP 激酶 3; p44)、ERK1、PRKM3、P44ERK1、P44MAPK、有丝分裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 1(MEK1)、MAP2K1 蛋白酪氨酸激酶 ERK2、有丝分裂原活化蛋白激酶 2、细胞外信号调节激酶 2、蛋白酪氨酸激酶 ERK2、有丝分裂原活化蛋白激酶 2、细胞外信号调节激酶 2、ERK、p38、p40、p41、ERK2、ERT1、MAPK2、PRKM1、PRKM2、P42MAPK、p41mapk、有丝分裂原活化蛋白激酶 7(MAPK7)、BMK1 激酶、细胞外信号调节激酶 5、BMK1、ERK4、ERK5、PRKM7、nemo 样激酶(NLK)、nemo 样类似小鼠同源基因激酶、有丝分裂原活化蛋白激酶 8(MAPK8)、蛋白激酶 JNK1、JNK1 β 蛋白激酶、JNK1 α 蛋白激酶、c-Jun N-末端激酶 1、应激活化蛋白激酶 JNK1、JNK、JNK1、PRKM8、SAPK1、JNK1A2、JNK21B1/2、有丝分裂原活化蛋白激酶 10(MAPK10)、c-Jun 激酶 3、JNK3 α 蛋白激酶、c-Jun N-末端激酶 3、应激活化蛋白激酶 JNK3、应激活化蛋白激酶 β 、有丝分裂原活化蛋白激酶 9(MAPK9)、MAP 激酶 9、c-Jun 激酶 2、c-Jun N-末端激酶 2、应激活化蛋白激酶 JNK2、JNK2、JNK2A、JNK2B、PRKM9、JNK-55、JNK2 β 、p54aSAPK、JNK2 α 、

有丝分裂原活化蛋白激酶 14(MAPK14)、p38MAP 激酶、MAP 激酶 Mxi2、细胞因子抑制的抗炎药结合蛋白、MAX-相互作用蛋白 2、应激活化蛋白激酶 2A、p38 有丝分裂原活化蛋白激酶、细胞因子抑制的抗炎药结合蛋白、RK、p38、EXIP、Mxi2、CSBP1、CSBP2、CSPB1、PRKM14、PRKM15、SAPK2A、p38 α 、有丝分裂原活化蛋白激酶 11(MAPK11)、应激活化蛋白激酶 2、应激活化蛋白激酶 2b、有丝分裂原活化蛋白激酶 p38-2、有丝分裂原活化蛋白激酶 p38 β 、P38B、SAPK2、p38-2、PRKM11、SAPK2B、p38 β 、P38 β 2、有丝分裂原活化蛋白激酶 13(MAPK13)、应激活化蛋白激酶 4、有丝分裂原活化蛋白激酶 p38 δ 、SAPK4、PRKM13、p38 δ 、有丝分裂原活化蛋白激酶 12(MAPK12)、p38 γ 、应激活化蛋白激酶 3、有丝分裂原活化蛋白激酶 3、ERK3、ERK6、SAPK3、PRKM12、SAPK-3、P38 γ 、有丝分裂原活化蛋白激酶 6(MAPK6)、MAP 激酶同工型 p97、有丝分裂原活化 5 蛋白激酶、有丝分裂原活化 6 蛋白激酶、细胞外信号调节激酶 3、细胞外信号调节激酶、p97、ERK3、PRKM6、p97MAPK、有丝分裂原活化蛋白激酶 4(MAPK4)、Erk3 相关蛋白激酶、有丝分裂原活化 4 蛋白激酶(MAP 激酶 4; p63)、PRKM4、p63MAPK、ERK3 相关或者细胞外信号调节激酶 8(ERK7)。

更加具体地，可以通过本发明提供的方法和组合物来治疗或者预防的癌症和相关的病症，包括但不限于：白血病，例如但不限于急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞白血病(例如成髓细胞白血病、早幼粒细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病、红白血病白血病)、和骨髓增生异常综合症(或者其症状，例如贫血、血小板减少、中性粒细胞减少、两种血细胞减少、或者全血细胞减少)、难治性贫血(RA)、环形铁粒幼细胞性 RA(RARS)、伴有原始细胞增多的 RA(RAEB)、转变中的 RAEB(RAEB-T)、白

血病前期、和慢性粒单核细胞白血病(CMML), 慢性白血病, 例如但不限于慢性髓细胞(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病; 真性红细胞增多症; 淋巴瘤, 例如但不限于霍金森氏病、非霍金森氏病; 多发性骨髓瘤, 例如但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化型骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤、和髓外浆细胞瘤; Waldenstrom 巨球蛋白血症; 意义未明的单克隆丙种球蛋白症; 良性单克隆丙种球蛋白症; 重链病; 骨和结缔组织的肉瘤, 例如但不限于骨的肉瘤、成骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨的纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移癌、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤; 脑瘤, 例如但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非胶质肿瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、原发性脑淋巴瘤; 乳腺癌, 包括但不限于腺癌、小叶(小细胞型)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、乳腺粘液癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性癌、派杰氏病、和炎症性乳腺癌; 肾上腺癌, 例如但不限于嗜铬细胞瘤、和肾上腺皮质癌; 甲状腺癌, 例如但不限于乳头状甲状腺癌或者滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和间变性甲状腺癌; 胰腺癌, 例如但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、分泌生长抑素的肿瘤、和类癌瘤, 或者胰岛细胞肿瘤; 脑垂体癌, 例如但不局限于库兴氏综合症、分泌催乳素的肿瘤、肢端肥大症、和尿崩症; 眼癌, 例如但不限于眼黑色素瘤, 例如虹膜黑色素瘤、脉络膜黑色素瘤、和睫状体黑色素瘤, 以及视网膜母细胞瘤; 阴道癌, 例如鳞状细胞癌、腺癌、和黑色素瘤; 外阴癌, 例如鳞状细胞癌、黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤、和派杰氏病; 子宫颈癌, 例如

但不限于鳞状细胞癌和腺癌；子宫癌，例如但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤；卵巢癌，例如但不限于卵巢上皮癌、交界性肿瘤、生殖细胞肿瘤、和间质肿瘤；食道癌，例如但不限于鳞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑色素瘤、浆细胞瘤、疣状癌、和燕麦细胞(小细胞)癌；胃癌，例如但不限于腺癌、菜花型(息肉型)胃癌、溃疡型胃癌、表面扩散型胃癌、广泛扩散型胃癌、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、和癌肉瘤；结肠癌；直肠癌；肝癌，例如但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤、胆囊癌例如腺癌；肝门胆管癌，例如但不限于乳头型胆管癌、结节型胆管癌、和弥漫型胆管癌；肺癌，例如非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌、和小细胞肺癌；睾丸癌，例如但不限于胚胎组织瘤、精原细胞瘤、间变型、标准型(典型)、精母细胞、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊瘤)，前列腺癌，例如但不限于腺癌、平滑肌肉瘤、和横纹肌肉瘤；阴茎癌；口腔癌，例如但不限于鳞状细胞癌；基底癌；唾液腺癌，例如但不限于腺癌、粘液表皮样癌、和腺样囊性癌；咽癌，例如但不限于鳞状细胞癌、和疣状癌；皮肤癌，例如但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤、浅表扩散型黑色素瘤、结节型黑色素瘤、雀斑型恶性黑色素瘤、肢端雀斑样痣型黑色素瘤；肾癌，例如但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或输尿管)；威尔姆斯肿瘤；膀胱癌，例如但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。另外，癌症包括粘液肉瘤、骨源性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、和乳头状腺癌(对这样的病症的综述，参见 Fishman 等，1985, *Medicine*，第二版，J.B. Lippincott Co., Philadelphia；和 Murphy 等，1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis*,

Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A.Inc., 美国)。

因此, 本发明提供的方法和成分也可以用于治疗或者预防多种癌症或者其它异常增殖疾病, 包括(但不限于): 癌, 包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌、和皮肤癌; 包括鳞状细胞癌; 淋巴系的造血系统肿瘤, 包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、伯吉特淋巴瘤; 骨髓系的造血系统肿瘤, 包括急性和慢性的髓细胞性白血病、以及早幼粒细胞性白血病; 间充质起源的肿瘤, 包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤; 其它肿瘤, 包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤和神经胶质瘤; 中枢和外周神经系统的肿瘤, 包括星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、和神经鞘瘤; 血液产生的实体肿瘤; 间充质起源的肿瘤, 包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、和成骨肉瘤; 和其它肿瘤, 包括黑色素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡状癌和畸胎瘤。预期细胞凋亡中的畸变引起的癌症也可通过本文披露的方法和组合物治疗。这样的癌症可以包括但不限于滤泡型淋巴瘤, 伴随 p53 突变的癌, 乳腺、前列腺、和卵巢的激素依赖性肿瘤, 和癌前病变, 例如家族性腺瘤性息肉、和骨髓增生异常综合症。在具体的实施方案中, 治疗或者预防卵巢、膀胱、乳腺、结肠、肺、皮肤、胰腺、或者子宫中的恶性或者异常增殖变化(例如化生和非典型增生)或者过度增殖性疾病。在其它具体的实施方案中, 治疗或者预防肉瘤、黑色素瘤、或者白血病。

在另一个实施方案中, 本发明提供了的方法和组合物也可施用于需要骨髓移植以治疗恶性疾病的患者(例如患有急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生异常综

合症(“白血病前期”)、染色体单体7综合症、非霍奇金淋巴瘤、成神经细胞瘤、脑瘤、多发性骨髓瘤、睾丸生殖细胞肿瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、或者其它实体肿瘤的患者), 需要骨髓移植以治疗非恶性疾病的患者(例如患有血液病症、先天性免疫缺陷、粘多糖贮积症、脂质沉积症、骨质疏松症、郎格罕细胞组织细胞增多症、Lesch-Nyhan 综合症、或者糖原贮积症的患者), 正在经历化疗或者放射性治疗的患者, 准备经历化疗或者放射性治疗的患者, 和以前经历了化疗或者放射性治疗的那些患者。

在另一个实施方案中, 本发明提供了骨髓增殖病症或者骨髓增生异常综合症的治疗方法, 包含对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物、或者其组合物。在某些实施方案中, 骨髓增殖病症是真性红细胞增多症; 原发性血小板增多症; 慢性髓细胞性白血病; 急性或慢性粒细胞性白血病; 急性或慢性粒单核细胞白血病; 骨髓纤维化-红白血病; 或者原因不明的骨髓化生。

在另一个实施方案中, 本发明提供了对其它激酶抑制剂例如甲磺酸伊马替尼(STI-571 或者 Gleevec™)治疗有抗性的癌症或者肿瘤的治疗方法, 包含对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物、或者其组合物。在一个具体的实施方案中, 本发明提供对甲磺酸伊马替尼(STI-571 或者 Gleevec™)治疗有抗性的白血病的方法, 所述白血病包括但不限于胃肠道间质肿瘤(GIST)、急性淋巴细胞性白血病、或者慢性髓细胞白血病, 包含对需要的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物、或者其组合物。

在一个实施方案中, 本发明提供了治疗或者预防通过调节激酶途径可治疗或可预防的疾病或者病症(在一个实施方案中是 JNK 途径)的方法, 该方法包括对需要治疗或者预防的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。通过调节激酶途径例如抑制激酶途径(在一个实施方案中是 JNK 途径)可治疗或可预

防的具体疾病包括但不限于类风湿性关节炎；类风湿性脊柱炎；骨关节炎；痛风；哮喘；支气管炎；过敏性鼻炎；慢性阻塞性肺病；囊性纤维化；炎症性肠炎；肠易激综合症；粘液性结肠炎；溃疡性结肠炎；克隆氏病；亨廷顿病；胃炎；食道炎；肝炎；胰腺炎；肾炎；多发性硬化；红斑狼疮；II型糖尿病；肥胖；动脉粥样硬化；血管成形术后的再狭窄；左心室肥厚；心肌梗塞；中风；心、肺、肠、肾、肝、胰腺、脾和脑的缺血性损害；急性或慢性的器官移植排斥反应；供移植的器官的保存；器官衰竭或者肢体丧失(例如，包括但不限于由缺血-再灌注损伤、外伤、严重身体损伤、汽车事故、挤压损伤、或者移植失败所导致损伤)；移植物抗宿主病；内毒素休克；多器官衰竭；银屑病；暴露于火、化学药品、或者辐射的烧伤；湿疹；皮炎；皮肤移植；缺血；手术或者外伤性损伤(例如交通工具事故、枪弹伤、或者肢体挤压伤)相关的缺血性病症；癫痫；阿尔采默氏病；帕金森氏病；对细菌或病毒感染的免疫反应；恶病质；血管生成和增殖性疾病；实体肿瘤；和多种组织例如结肠、直肠、前列腺、肝脏、肺脏、支气管、胰腺、脑、头、颈、胃、皮肤、肾脏、子宫颈、血液、喉、食道、口腔、咽、膀胱、卵巢、和子宫的癌症。

4.5 药物组合物和施用途径

氨基嘌呤化合物可以以常规制剂形式，例如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒、粉末、锭剂、药丸、栓剂、注射液、悬浮液、和糖浆，口服或者肠胃外施用于患者。合适的制剂配方可以通过一般使用的方法制备，使用常规的有机或无机添加剂，例如赋形剂(例如蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙、或者碳酸钙)、粘合剂(例如纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、

聚乙二醇、蔗糖、或者淀粉)、崩解剂(例如淀粉、羧基甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟基丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙、或者柠檬酸钙)、润滑剂(例如硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石、或者十二烷基硫酸钠)、调味剂(例如柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸、或者橘子粉)、防腐剂(例如苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯、或者对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如柠檬酸、柠檬酸钠、或者乙酸)、悬浮剂(例如甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或者硬脂酸铝)、分散剂(例如羟基丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如水)、和基底蜡(例如可可脂、白凡士林、或者聚乙二醇)。药物组合物中氨基嘌呤化合物的有效量，可以在达到期望效果的水平；举例来说，对于口服和肠胃外施用的单位剂量中含有大约 0.005mg/kg 患者体重到大约 10mg/kg 患者体重的氨基嘌呤化合物。

施用于患者的氨基嘌呤化合物的剂量可以是多种，而且可以取决于保健医师的判断。一般而言，氨基嘌呤化合物每天可以对患者施用一到四次，剂量为大约 0.005mg/kg 患者体重到大约 10mg/kg 患者体重，但是以上剂量可以被适当改变，取决于患者的年龄、体重、医疗条件和施用的方式。在一个实施方案中，剂量是大约 0.01mg/kg 患者体重到大约 5mg/kg 患者体重、大约 0.05mg/kg 患者体重到大约 1mg/kg 患者体重，大约 0.1mg/kg 患者体重到大约 0.75mg/kg 患者体重、或者大约 0.25mg/kg 患者体重到大约 0.5mg/kg 患者体重。在一个实施方案中，每天给予一个剂量。在任何给定情况下，施用的氨基嘌呤化合物的量将取决于以下因素：例如活性成分的溶解性、使用的配方、和施用路线。

在另一个实施方案中，本发明提供了治疗或者预防疾病或者病症的方法，包含对需要的患者施用氨基嘌呤化合物，大约 0.375mg/天到大约 750mg/天，大约 0.75mg/天到大约 375mg/天，大约 3.75mg/天到大约 75mg/天，大约 7.5mg/

天到大约 55mg/天, 或者大约 18mg/天到大约 37mg/天。

在另一个实施方案中, 本发明了提供治疗或者预防疾病或者病症的方法, 包含对需要的患者施用氨基嘌呤化合物, 大约 1mg/天到大约 1200mg/天、大约 10mg/天到大约 1200mg/天、大约 100mg/天到大约 1200mg/天、大约 400mg/天到大约 1200mg/天、大约 600mg/天到大约 1200mg/天、大约 400mg/天到大约 800mg/天、或者大约 600mg/天到大约 800mg/天。在一个具体的实施方案中, 本文披露的方法包含对需要的患者施用氨基嘌呤化合物 400mg/天、600mg/天、或者 800mg/天。

在另一个实施方案中, 本发明提供了单位剂量配方, 包含的氨基嘌呤化合物在大约 1mg 和 200mg 之间、在大约 35mg 和大约 1400mg 之间、在大约 125mg 和大约 1000mg 之间、在大约 250mg 和大约 1000mg 之间、或者在大约 500mg 和大约 1000mg 之间。

在一个具体的实施方案中, 本发明提供了单位剂量配方, 包含大约 100mg 或者 400mg 的氨基嘌呤化合物。

在另一个实施方案中, 本发明提供了单位剂量配方, 包含 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、50mg、70mg、100mg、125mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg、或者 1400mg 的氨基嘌呤化合物。

氨基嘌呤化合物每天可以被施用一次、两次、三次、四次、或者更多次。在一个具体的实施方案中, 600mg 或者更少的剂量, 作为每天一次的剂量施用, 而多于 600mg 的剂量则每天分两次施用, 每次的数量为全天总剂量的一半。

为了方便, 氨基嘌呤化合物可以被口服施用。在一个实施方案中, 当口

服施用，氨基嘌呤化合物与饭和水一起施用。在另一个实施方案中，氨基嘌呤化合物被分散在水或者果汁(例如苹果汁或者橘子汁)中，并作为悬浮液口服施用。

氨基嘌呤化合物也可以被皮内施用、肌肉施用、腹腔施用、皮肤施用、静脉施用、皮下施用、滴鼻施用、硬脑膜施用、舌下施用、脑内施用、阴道施用、透皮施用、直肠施用、粘膜施用、吸入施用、或者表面施用于耳、鼻、眼、或皮肤。施用模式由保健医师自由裁量，而且可以部分取决于病症的位点。

在一个实施方案中，本发明提供了包含氨基嘌呤化合物的胶囊，不含附加的载体、赋形剂、或者运载体。

在另一个实施方案中，本发明提供了包含有效量氨基嘌呤化合物和药物学上可接受的载体或者运载体的组合物，其中，药物学上可接受的载体或者运载体可以包含赋形剂、稀释剂、或者它们的混合物。在一个实施方案中，该组合物是药物组合物。

组合物可以是片剂、可咀嚼的片剂、胶囊、溶液、注射用溶液、锭剂、栓剂、和悬浮液等形式。组合物可以被配制为包含了全天剂量、或者全天剂量的方便的一部分的剂量单元，剂量单元可以是单一的片剂或胶囊，或者合适体积的液体。在一个实施方案中，溶液由可溶于水的盐例如盐酸盐制备。通常，所有组合物依照药物化学中已知的方法制备。通过将氨基嘌呤化合物和合适的载体或者稀释剂混合，并且在胶囊中填装适当量的混合物，可以制备胶囊。通常的载体和稀释剂，包括但不限于惰性的粉末状物质，例如多种不同种类的淀粉，粉末状的纤维素，特别是结晶和微晶纤维素，糖例如果糖、甘露醇、和蔗糖，谷物面粉，以及类似的可食用粉末。

片剂可以通过直接压制、湿法制粒、或者干法制粒制备。它们的配方通常包含稀释剂、粘合剂、润滑剂、和崩解剂、以及所述化合物。典型的稀释剂包括，举例来说，多种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐例如氯化钠、和粉末状的糖。粉末状的纤维素衍生物也是可用的。典型的片剂粘合剂是物质例如淀粉、明胶和糖例如乳糖、果糖、葡萄糖等。天然的和合成的胶也是合适的，包括阿拉伯树胶、海藻酸、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以充当粘合剂。

在片剂配方中，润滑剂可能是必要的，以防止片剂和冲头粘着在模具上。润滑剂可以从滑的固体中选择，例如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸、和氢化的植物油。片剂崩解剂是在变湿时膨胀的物质，以分解片剂并释放化合物。它们包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻酸、和胶。更加具体地，玉米淀粉和土豆淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木质纤维素、粉末状的天然海绵、阳离子交换树脂、褐藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、和羧基甲基纤维素，以及十二烷基硫酸钠，是可以被使用的实例。片剂可以被涂覆糖衣，作为调味和密封剂，或者涂覆形成薄膜的保护剂，以改变片剂的溶解特性。组合物也可以被配制为可咀嚼的片剂，例如通过在配方中使用例如甘露醇的材料来配制。

当氨基嘌呤化合物被期望作为栓剂施用，可以使用典型的基质。可可脂是一种传统的栓剂基质，它可以通过加入蜡而改变，轻微提高它的熔点。水溶性的栓剂基质具体包含被广泛使用的各种分子量的聚乙二醇。

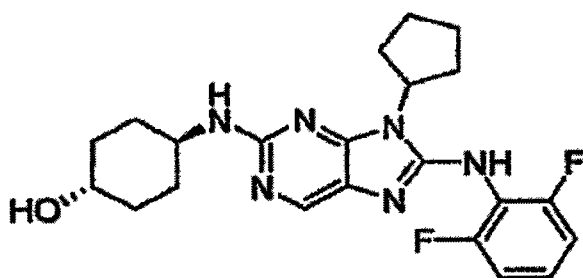
通过适当的配方，氨基嘌呤化合物的效果可以被延迟或者加长。举例来说，氨基嘌呤化合物的缓慢溶解颗粒可以被制备并包含在片剂或者胶囊中，或者作为缓慢释放的植入装置。该技术也包括制造数种不同溶解速率的颗粒并用颗粒的混合物填充胶囊。片剂或者胶囊可以被涂覆薄膜，在可预料的时

间段内阻止溶解。甚至注射用的制剂可以被制成长效的, 通过将氨基嘌呤化合物溶解或者悬浮在油质或者乳化的运载体中, 让它在血清中缓慢分散。

5. 实施例

以下实施例起说明作用而不是限制作用。

实施例 5.1 4-({8-[(2,6-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}氨基)反式-环己-1-醇的合成



1. (2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)环戊胺

2,4-二氯-5-硝基嘧啶(10.31mmol, 2g)和环戊胺(10.31mmol, 1.02mL)被溶解到 THF(60mL)中, 并冷却到-78℃。滴加 N,N-二异丙基乙胺(10.31mmol, 1.8mL)。在-78℃下搅拌反应混合物大约 45 分钟。移除冷却槽, 并在室温下搅拌反应混合物大约 16 小时。移除溶剂后, 残余物被重新溶解到 EtOAc 中, 并用水和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 并蒸发溶剂。使用柱层析法纯化残余物(SiO₂, 9:1 正己烷/乙酸乙酯), 得到期望的产物(2.11g, 产率 84%)。ES-MS: 242(M+1)。当使用胺的盐酸盐来代替以上描述中环戊胺时, 使用 2 到 3 当量的 N,N-二异丙基乙胺和二氯甲烷作为溶剂。

2. 4-{{[4-(环戊基氨基)-5-硝基嘧啶-2-基]氨基}反式-环己-1-醇

(2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)环戊胺(6.18mmol, 1.5g)和反式-4-氨基环己-1-醇(7.42mmol, 854mg mL)在 DMF(18mL)中混合, 并加入 N,N-二异丙基乙胺(7.42mmol, 1.29mL)。反应混合物搅拌过夜。在真空中移除溶剂, 并使用柱层

析法(SiO_2 , 1:1 正己烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 7:3 正己烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯)纯化残余物, 得到期望的产物(1.75g, 产率 88%)。ES-MS: 322(M+1)。当使用胺的盐酸盐来代替以上描述的反式-4-氨基环己-1-醇时, 使用 2 到 3 当量的 N,N-二异丙基乙胺或者碳酸氢钠、和四氢呋喃或者乙腈作为溶剂。

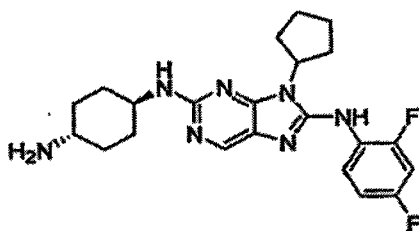
3. 4-{[5-氨基-4-(环戊基氨基)嘧啶-2-基]氨基}反式-环己-1-醇

4-{[4-(环戊基氨基)-5-硝基嘧啶-2-基]氨基}反式-环己-1-醇(2.18mmol, 700mg)被溶解到 20ml EtOH 中, 并在一个大气压下氢化过夜, 用 Pd/C(10%)作为催化剂。催化剂被过滤, 并蒸发溶剂, 得到期望的产物(635mg, 产率100%), 直接进行下一步, 不需要进一步的纯化。ES-MS:292(M+1)。这一还原也可以使用以下方法实现: 将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (140.0mmol, 14 当量)溶解到 150mL 水中, 并加入 75mL 二氧杂环己烷和 7.5mL NH_4OH 溶液。加入相应的硝基化合物(10.0mmol, 1 当量), 并搅拌反应混合物 12 到 72 个小时。蒸发二氧杂环己烷, 并通过使用 EtOAc 或者盐水/THF 来萃取产物。有机相用 MgSO_4 干燥, 并蒸发, 得到期望的产物。

4. 4-({8-[(2,6-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}氨基)反式-环己-1-醇

4-{[5-氨基-4-(环戊基氨基)嘧啶-2-基]氨基}反式-环己-1-醇(1.13mmol, 330mg)被溶解到 DMF(8.5mL)中, 并加入 2,6-二氟苯基-异硫氰酸酯(1.13mmol, 0.146mL)。反应混合物在室温下搅拌大约 90 分钟。加入乙醇(2.5mL), 并再搅拌反应混合物大约 30 分钟。加入 N,N-二异丙基碳酰亚胺(3.40mmol, 0.532mL), 并搅拌反应混合物过夜。移除溶剂, 并使用柱层析法(SiO_2 , 1:1 正己烷/乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 1% 甲醇/乙酸乙酯)纯化残余物, 得到期望的产物(222.5mg, 产率 46%)。ES-MS: 429(M+1)。在这一步中, 也可以使用四氢呋喃作为溶剂。

实施例 5.2 反式-(4-氨基环己基){8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}胺的合成

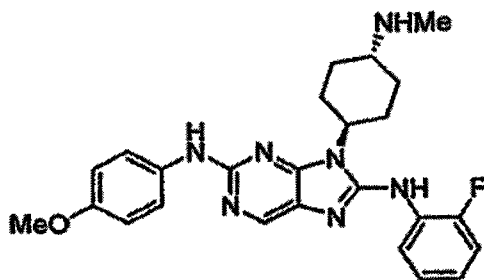


1. 反式-(4-氨基环己基){8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}胺

N-[4-({8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}氨基)反式-环己基](叔丁氧基)甲酰胺(0.71mmol, 375mg)被溶解到乙醇(6mL)中, 并冷却到 0℃。滴加乙酰氯(3mL), 让反应混合物达到室温, 并搅拌过夜。沉淀被滤出, 用乙醚洗涤, 并在高度真空下干燥获得 372mg(产率 98%)三盐酸盐。ES-MS: 428(M+1)。

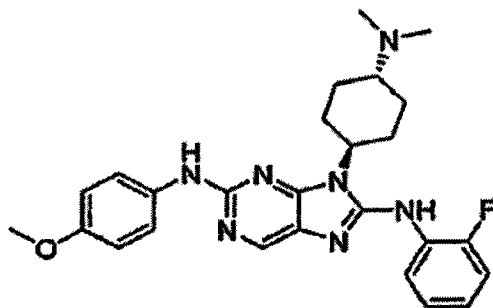
或者, N-[4-({8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-9-环戊基嘌呤-2-基}氨基)反式-环己基](叔丁氧基)甲酰胺可以被溶解到 9mL 二氯甲烷中, 接着加入 2.25mL 的 TFA。反应混合物被搅拌大约 2 小时。在真空中移除溶剂, 残余物被重新溶解到二氯甲烷中, 并用氢氧化铵中和。然后溶液用碳酸钠的饱和溶液洗涤。有机层被分离, 水层用二氯甲烷进一步萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中移除溶剂, 得到所述胺。

实施例 5.3 8-(2-氟苯基氨基)-2-(4-甲氧基苯基氨基)-9-(反式-4-(甲基氨基)环己基)-9H-嘌呤的合成



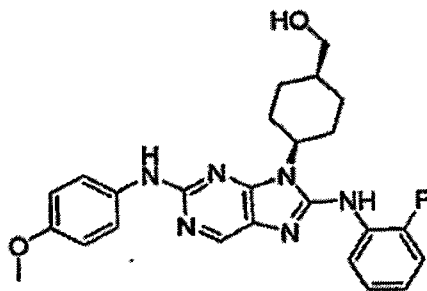
Boc 保护的胺(481mg, 0.88mmol)被溶解到 THF(6mL)中, 并加入氢化铝锂(1.0M THF 溶液, 2.64mL, 2.64mmol)。反应混合物在大约 65℃加热过夜。反应混合物被冷却到 0℃, 并滴加水来淬灭反应, 直到观察不到氢气的进一步产生。沉淀被滤出, 并用乙酸乙酯充分洗涤。在真空中移除溶剂, 并使用半制备级 HPLC(20%乙腈/水(0.1%TFA)→ 80%乙腈/水(0.1%TFA), 30 分钟内)纯化残余物, 得到 191mg 产物。

实施例 5.4 9-(反式-4-(二甲基氨基)环己基)-8-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯基)-9H-嘌呤的合成



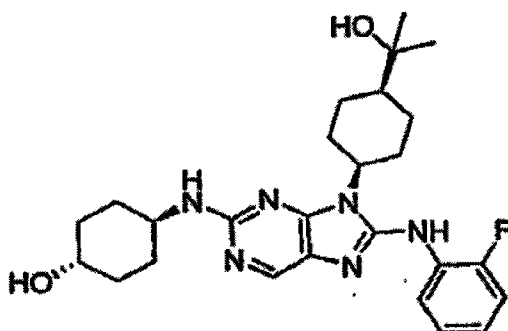
胺(200mg, 0.359mmol)被溶解到 THF/二氯甲烷的 1:1 混合物(4mL)中, 并滴加甲醛(37%水溶液, 53μL, 0.718mmol)的 THF 溶液(1mL), 接着是三乙酰氧基硼氢化钠(761mg, 3.59mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在真空中移除溶剂, 将残余物溶解到 DMSO/甲醇(1:1 混合物)中, 并通过半制备级 HPLC(20 → 70%乙腈/水(0.1%TFA), 30 分钟内)纯化。包含产物的馏分用氢氧化铵淬灭。在静置过夜后, 沉淀形成, 它被过滤, 并在高度真空下干燥, 得到 108mg 的二甲基氨基化合物(产率 63%)。

实施例 5.5 (4-{8-[(2-氟苯基)氨基]-2-[(4-甲氧基苯基)氨基]嘌呤-9-基}反式-环己基)甲-1-醇的合成



4-{8-[(2-氟苯基)氨基]-2-[(4-甲氧基苯基)氨基]嘌呤-9-基}-反式-环己烷羧酸乙酯(0.28g, 0.55mmol)被溶解到 9mL 的 THF 中, 并冷却到 0℃(在氮气环境下)。滴加 1.38mL 含 1.0M LiAlH_4 的 THF。当加入 LiAlH_4 时, 溶液变成暗橙色。反应混合物被搅拌大约 5 小时, 并通过加入 40mL 水淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。有机层被合并, 并用硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中移除溶剂。中和 TFA 盐后, 粗制的反应混合物使用反相制备级 HPLC(20-80% 乙腈/水(0.1%TFA), 30 分钟内)纯化, 获得 0.126g 期望的产物(产率 50%)。ES-MS: 463(M+1)。

实施例 5.6 反式-4-{8-[(2-氟苯基)氨基]-9-[顺式-4-(1-羟基-异丙基)环己基]嘌呤-2-基}氨基}环己-1-醇的合成

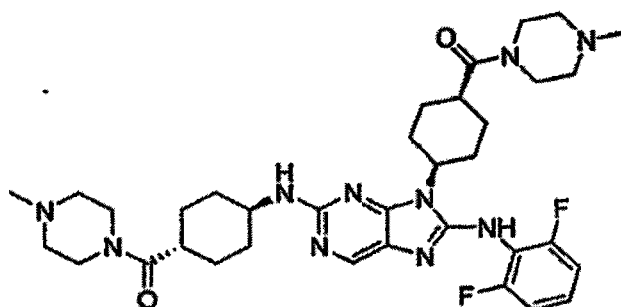


顺式-4-{8-[(2-氟苯基)氨基]-2-[反式-(4-羟基环己基)氨基]嘌呤-9-基}环己烷羧酸乙酯(0.200g, 0.4mmol)被溶解到 4mL 无水 THF 中。在室温下滴加甲基溴化镁(0.6mL, 3.0M 二乙醚溶液, 4.0 当量)。反应混合物变成明亮的黄色, 并在室温下搅拌大约 1 小时。通过 LC-MS 来监控反应的完成。加入另外 4 当量甲基镁格氏溶液, 并在大约 30℃ 下加热反应混合物过夜。

然后冷却反应混合物到室温，并用饱和的氯化铵水溶液缓慢淬灭反应。

用乙酸乙酯萃取粗产物，并用 Na_2SO_4 干燥萃取液。使用柱层析法用硅胶柱纯化产物，使用含 1-4%(乙醇/氢氧化铵：8:1)的二氯甲烷。化合物被分离，为浅粉红色固体(57mg，产率 29%)。

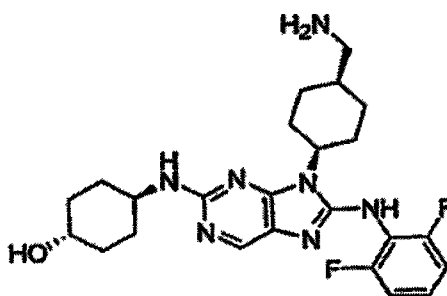
实施例 5.7 顺式-4-[8-[(2,6-二氟苯基)氨基]-2-反式-({4-[4-甲基哌嗪基)羧基]环己基)氨基}嘌呤-9-基环己烷羧酸 N-(4-甲基哌嗪基)酰胺的合成



二酯(10.0mmol, 1 当量)被溶解到 100mL THF 中，并加入 LiOH(200.0mmol, 20 当量)(为 1M 水溶液)。反应混合物在大约 60℃ 加热过夜。冷却到室温后，通过加入 6N HCl，调节 pH 值为 4。加入盐水，并分离各相。水相用 THF 萃取，合并的有机相用 MgSO_4 干燥。蒸发溶剂，得到期望的产物。

二酸(10.0mmol, 1 当量)、HOBT(20.0mmol, 2 当量)、和 EDCI(24.0mmol, 2.4 当量)在 100mL DMF 中混合，并搅拌 15 分钟。加入胺(24.0mmol, 2.4 当量)，并搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂，并使用 HPLC 纯化残余物。

实施例 5.8 4-({9-[顺式-4-(氨基甲基)环己基]-8-[(2,6-二氟苯基)氨基]嘌呤-2-基}反式-氨基)环己-1-醇的合成



1. 顺式-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]环己烷羧酸

顺式-4-氨基环己基羧酸(2.0g, 13.96mmol)被溶解到 40mL 的 1,4-二氧杂环己烷中。加入二当量的二碳酸二叔丁酯(6.094g, 27.92mmol), 接着是溶解在 40mL 水中的 3 当量碳酸氢钠(4.06g, 41.88mmol)。反应混合物在室温下搅拌大约 12 小时。通过 LC-MS 来监控反应的完成。滴加饱和的 KHSO_4 水溶液, 直到停止产生气体。然后在负压下移除溶剂, 并用乙酸乙酯萃取粗产物。合并的有机萃取液用饱和的 KHSO_4 水溶液洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。在负压下移除溶剂, 产出 2.6g 产物。基于 ^1H NMR, 产物是纯净的, 并在随后的步骤中使用, 不需要进一步的纯化。ES-MS(m/z)244。

2. 顺式-(叔丁氧基)-N-[4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺

顺式-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]环己烷羧酸(2.6g, 10.68mmol)被溶解到 THF(20mL)中, 并冷却到 -10°C (甲醇-冰)。加入 N-甲基吗啉, 接着是氯甲酸异丁酯(1.175mL, 10.68mmol)。10 分钟后, 一次性加入 NaBH_4 固体(1.213g, 32.06mmol)。反应混合物被升温到 0°C , 并滴加甲醇(13.35mL)。30 分钟后, 反应用 5% 的 KHSO_4 水溶液淬灭。通过 LC-MS 监控反应, 直到完成。用乙酸乙酯萃取粗产物, 而且合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥。获得无色的油, 并在室温下缓慢凝固。产物和纯度通过 LC-MS 和 ^1H NMR 评估。不需要进一步的纯化。(定量产率)ES-MS(m/z)230。

3. 顺式-(叔丁氧基)-N-{4-[(1,3-二氧代苯并[c]唑烷-2-基)甲基]环己基}甲酰胺

顺式-(叔丁氧基)-N-[4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺(0.5g, 2.18mmol)和与树脂结合的三苯基膦(1.453g, 4.36mmol, 3mmol/g 树脂)被悬浮在 15mL 无水 THF 中。在 5mL THF 中加入邻苯二甲酰亚胺, 接着加入偶氮羧酸二异丙酯

(DIAD)(0.858mL, 4.36mmol)。反应在室温下搅拌, 并通过 LC-MS 监控。在室温下过夜搅拌后, 通过过滤移出树脂, 并用每份 5mL 的 THF 多次洗涤。滤液与洗涤液合并, 在负压下浓缩。使用柱层析法用硅胶柱纯化产物, 使用含 10% 乙酸乙酯的正己烷作为洗脱液。产物被分离, 为白色固体(0.486g, 1.35mmol, 产率 62%)ES-MS(m/z)359。

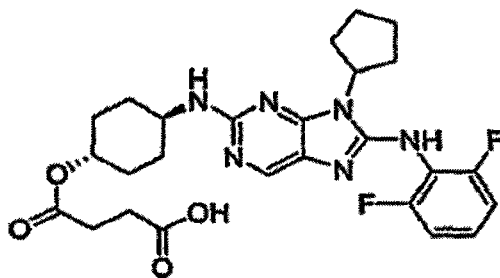
4. 顺式-2-[(4-氨基环己基)甲基]苯并[c]唑烷-1,3-二酮

顺式-(叔丁氧基)-N-{4-[(1,3-二氧代苯并[c]唑烷-2-基)甲基]环己基}甲酰胺(0.486g, 1.35mmol)被悬浮在乙醇(5mL)中, 并和乙酰氯(1mL)反应。反应混合物在室温下搅拌大约 4 小时。通过 LC-MS 监控去保护的完成。在负压下移除溶剂, 产物作为它的盐酸盐被分离, 为白色固体, 并在随后步骤中加入 2,4-二氯-5-硝基嘧啶, 不需要进一步的纯化: ES-MS(m/z)259。

5. 4-({9-[顺式-4-(氨基甲基)环己基]-8-{(2,6-二氟苯基)氨基}嘌呤-2-基}反式-氨基)环己-1-醇

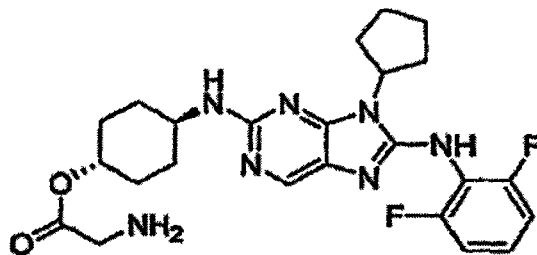
2-[(4-{8-[(2,6-二氟苯基)氨基]-2-[反式-(4-羟基环己基)-氨基]嘌呤-9-基}环己基甲基]苯并[c]唑烷-1,3-二酮(0.318g, 0.52mmol)被溶解到乙醇(4.5mL)中, 并在回流温度下与胼(42μL, 2.4 当量)反应大约 5 小时。形成白色沉淀, 通过过滤移除。滤液与沉淀的洗涤液合并, 在负压下浓缩。使用柱层析法用硅胶柱纯化产物, 使用含 5-10%(乙醇/NH₄OH: 8/1)的二氯甲烷作为洗脱液。产物被分离, 为白色固体(198mg, 产率 80%)。

实施例 5.9 3-((反式-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-9-环戊基-9H-嘌呤-2-基氨基)环己氧基)羰基)丙酸的合成



反式-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-9-环戊基-9H-嘌呤-2-基氨基)环己醇(1mmol, 1 当量)和琥珀酸酐(10mmol, 10 当量)在 25mL 吡啶中混合, 并在室温下搅拌 3 天。混合物在 50℃加热大约 10 小时, 并随后蒸发溶剂。残余物用丙酮/甲醇重结晶, 得到期望的产物。

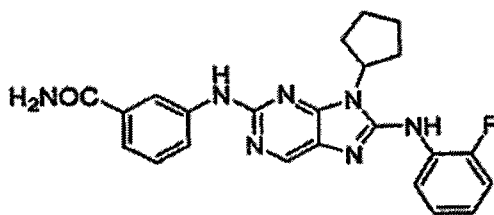
实施例 5.10 2-氨基乙酸-反式-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-9-环戊基-9H-嘌呤-2-基氨基)环己酯的合成



反式-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-9-环戊基-9H-嘌呤-2-基氨基)环己醇(1mmol, 1 当量)、DCC(2mmol, 2 当量)、BOC-甘氨酸(1.12mmol, 1.12 当量)、和 DMAP(1.12mmol, 1.12 当量)在 20mL 的 DCM 中混合, 并在室温下搅拌 2 天。加入水和 EtOAc, 分离各相, 并用 MgSO_4 干燥有机相。蒸发溶剂, 并使用柱层析法纯化残余物, 得到期望的 Boc 保护的产物。

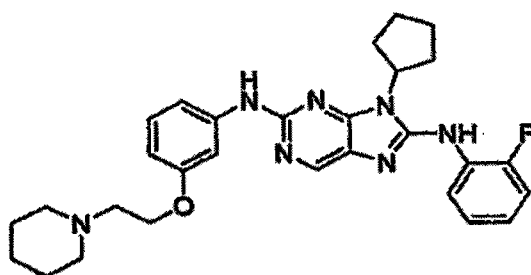
该 Boc 保护的产物(1mmol, 1 当量)被溶解到 15mL 的 DCM 中, 并加入 4ml TFA。反应混合物被搅拌大约一小时, 并蒸发溶剂。加入 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 溶液, 并分离各相。有机相用 MgSO_4 干燥, 并蒸发溶剂。使用柱层析法/HPLC 纯化残余物, 得到期望的产物。

实施例 5.11 3-(8-(2-氟苯基氨基)-9-环戊基-9H-嘌呤-2-基氨基)苯甲酰胺

的合成

向冷却的(0℃)氟基化合物(100mg, 0.24mmol)的乙醇溶液(1mL)中, 加入氢氧化钠(18mg, 0.46mmol)和过氧化氢(30%, 53μL, 0.48mmol)。反应混合物在室温下搅拌大约4小时。通过LCMS, 仅仅观察到起始材料。再加入18mg氢氧化钠和53μL过氧化氢, 并再次搅拌反应混合物大约8小时。仍然仅仅观察到起始材料。反应混合物被加热到60℃大约4小时。观察到产物形成以及痕量羧酸。反应混合物用6N HCl淬灭到pH=7。中和TFA盐后, 粗制的反应混合物使用半制备级反相HPLC(15%乙腈/水(0.1%TFA)→80%乙腈/水(0.1%TFA), 30分钟内)纯化, 得到35mg酰胺, 为固体。LRMS(ES) m/e 432[MH]⁺。

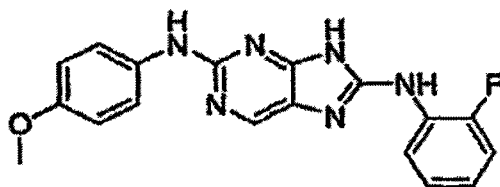
实施例 5.12 2-((3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)氨基)-9-环戊基-8-((2-氟苯基)氨基)-9H-嘌呤的合成



在圆底烧瓶中, 氢氧化钠(0.585g, 14.6mmol)被溶解到10mL水中。加入THF(20mL)、3-{[4-(环戊基氨基)-5-硝基嘧啶-2-基]氨基}苯酚(1.15g, 3.66mmol)、和盐酸哌啶基氯乙烷(0.81g, 4.39mmol)。反应混合物在大约55℃加热过夜。通过LC-MS监控反应。反应混合物被倒入碳酸氢钠水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取粗产物。合并的有机层用硫酸钠干燥, 并蒸发至干燥。期

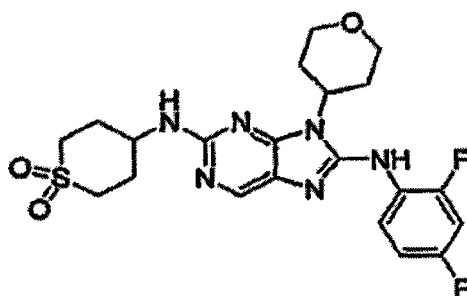
望的产物被分离，为固体(1.538g，产率 98%)ES-MS(m/z)427.3。

实施例 5.13 8-((2-氟苯基)氨基)-2-((4-甲氧基苯基)氨基)-9H-嘌呤的合成



氟乙基取代的化合物(0.17mmol)被溶解到 THF:H₂O 的混合物(8:2, 10mL)中，并加入氢氧化锂(1.05mmol)。反应混合物在大约 50℃下搅拌大约 72 小时。在真空中移除溶剂，并使用柱层析法(SiO₂)或者反相 HPLC 纯化残余物。

实施例 5.14 4-({9-(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)-8-[(2,4-二氟苯基)氨基]嘌呤-2-基}氨基)噻烷-1,1-二酮的合成



2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基[5-硝基-2-(噻烷-4-基氨基)嘧啶-4-基]胺

2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基(2-氯-5-硝基嘧啶-4-基)胺(3.14mmol, 810.6mg，遵循实施例 5.1 中描述的方法，用 2,4-二氯-5-硝基嘧啶和 4-氨基四氢吡喃获得)、和 4-氨基四氢硫代吡喃(3.77mmol, 441mg，遵循 PCT 国际申请 WO2002083642 中描述的程序获得)，被溶解到 DMF(20mL)中。加入 N,N-二异丙基乙胺(3.77mmol, 0.67mL)，反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中移除 DMF，粗产物和乙酸乙酯一起超声粉碎。沉淀被过滤，得到题示化合物(992mg，产率 93%)。ES-MS: 340(M+1)。

2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基[5-氨基-2-(噻烷-4-基氨基)嘧啶-4-基]胺

遵循实施例 5.1 步骤 3 中描述的程序, 通过催化氢化, 用 2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基[5-硝基-2-(噻烷-4-基氨基)嘧啶-4-基]胺(2.63mmol, 892mg)获得题示化合物(760mg, 产率 93%)。ES-MS: 310(M+1)。

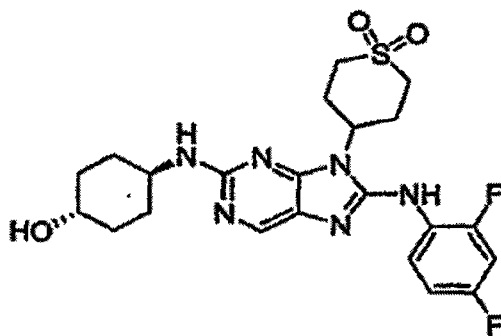
[9-(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)-2-(噻烷-4-基氨基)嘌呤-8-基](2,4-二氟苯基)胺

遵循实施例 5.1 步骤 4 中描述的程序, 用 2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基[5-氨基-2-(噻烷-4-基氨基)嘧啶-4-基]胺(1.81mmol, 560mg)和 2,4-二氟苯基异硫氰酸酯, 获得题示化合物(577.1mg, 产率 71%)。ES-MS: 447(M+1)。

4-({9-(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)-8-[(2,4-二氟苯基)氨基]嘌呤-2-基}氨基)噻烷-1,1-二酮

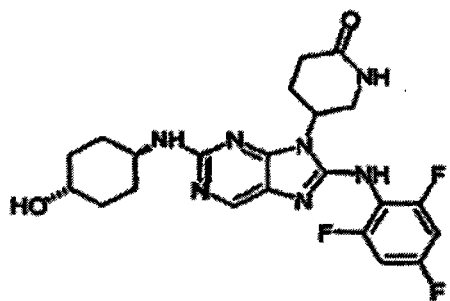
[9-(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)-2-(噻烷-4-基氨基)嘌呤-8-基](2,4-二氟苯基)胺(1.2mmol, 537mg)被溶解到二氯甲烷(15mL)中, 并加入 3-氯过氧苯甲酸(2.64mmol, 591mg)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物用碳酸氢钠的饱和溶液(10mL)洗涤, 并用氯仿(3×15mL)萃取。有机层用硫酸镁干燥, 并过滤。在真空中移除溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 10%甲醇/乙酸乙酯)和反相 HPLC(20%乙腈/水(0.1%TFA) → 100%乙腈/水(0.1%TFA), 30 分钟内)纯化残余物, 得到题示化合物(146mg, 产率 25%)。ES-MS: 479(M+1)。

实施例 5.15 4-{8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(4-反式-羟基环己基)氨基]嘌呤-9-基}噻烷-1,1-二酮的合成

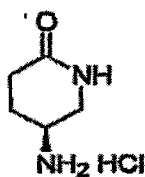


用 4-氨基四氢硫代吡喃(PCT 国际申请 WO2002083642)、反式-4-氨基环己醇、和 2,4-二氟苯基异硫氰酸酯, 遵循实施例 5.1 中描述的常规程序获得的 4-({8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-9-噻烷-4-基嘌呤-2-基}氨基)-反式-环己-1-醇 (0.49mmol, 225mg), 被溶解到二氯甲烷(5mL)中, 并加入 3-氯过氧苯甲酸 (1.08mmol, 241mg)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用碳酸氢钠的饱和溶液(5mL)洗涤反应混合物, 并用氯仿(3×10mL)萃取。有机层用硫酸镁干燥, 并过滤。在真空中移除溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 乙酸乙酯→2%甲醇/乙酸乙酯)和反相 HPLC(20%乙腈/水(0.1%TFA)→100%乙腈/水(0.1%TFA), 30 分钟内)纯化残余物, 得到题示化合物(88.4mg, 产率 36%)。ES-MS: 493(M+1)。

实施例 5.16 合成下述化合物中涉及的合成砌块:



(5S)-5-氨基吡啶-2-酮, 盐酸盐



(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-4-(甲氧基羰基)丁酸

L-谷氨酸-5-甲酯(91.3mmol, 14.7g)被加入到三乙胺(274mmol, 38mL)的DMF 溶液(350mL)中。加入二碳酸二叔丁酯(183mmol, 40g), 反应混合物在50℃下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌过夜。在真空中移除溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 1:1 正己烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯)纯化粗材料, 得到题示化合物(20.36g, 产率 85%)。ES-MS: 262(M+1)。

(4S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-5-羟基戊酸甲酯

(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-4-(甲氧基羰基)丁酸(78mmol, 20.36g)在圆底烧瓶中被溶解到 THF(300mL)中。溶液被冷却到-10℃, 并加入 N-甲基吗啉(78mmol, 8.58mL)和氯甲酸乙酯(78mmol, 7.48mL), 接着加入硼氢化钠(234mmol, 8.85g)。反应混合物在这一温度下搅拌 30 分钟, 然后通过缓慢加入氯化铵的饱和溶液淬灭, 直到观察不到氢气的进一步产生。然后用乙酸乙酯萃取反应混合物, 并用硫酸镁干燥。在过滤后, 蒸发溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 1:1 正己烷/乙酸乙酯)纯化粗材料, 得到题示化合物(11.68g, 产率 61%)。ES-MS: 248(M+1)。

(4S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-5-[(4-甲基苯基)磺酰氧基]戊酸甲酯

(4S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-5-羟基戊酸甲酯(9.11mmol, 2.25g)被溶解到 30mL 二氯甲烷中。加入对-甲苯磺酰氯(9.1mmol, 1.7g)和三乙胺(27.33mmol, 3.8mL), 反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中移除溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 4:1 正己烷/乙酸乙酯→7:3 正己烷/乙酸乙酯)纯化粗产物, 得到题示化合物(1.98g, 产率 54%)。ES-MS: 402(M+1)。

(4S)-5-叠氮基-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]戊酸甲酯

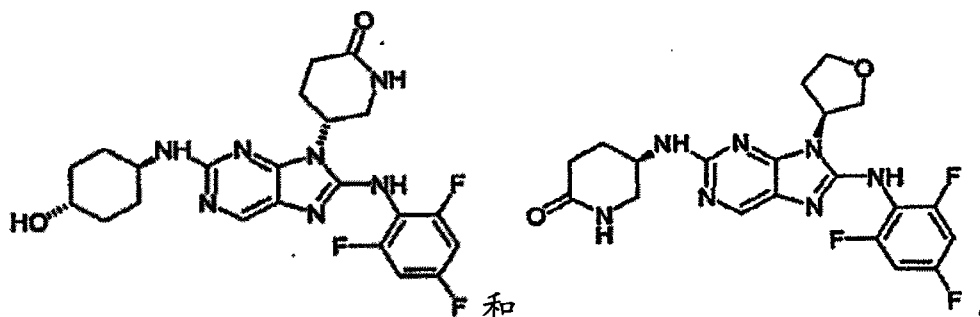
(4S)-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]-5-[(4-甲基苯基)磺酰氧基]戊酸甲酯(4.93mmol, 1.98g)被溶解到 DMF(15mL)中, 并加入叠氮化钠(14.8mmol, 0.961g)。反应在 50℃加热 3 小时。反应混合物被过滤, 并在真空中移除溶剂。通过快速层析(SiO₂, 乙酸乙酯)纯化粗产物, 得到题示化合物(1.07g, 产率 80%)。ES-MS: 273(M+1)。

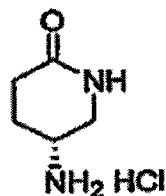
N-((3S)-6-氧代(3-哌啶基))(叔丁氧基)甲酰胺

(4S)-5-叠氮基-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]戊酸甲酯(3.9mmol, 1.07g)被溶解到甲醇(10mL)中, 并加入 10%钯/碳(0.1g)。反应在一个大气压的氢气下搅拌过夜。反应混合物被过滤, 并在真空中移除溶剂, 得到题示化合物(0.83g, 产率 99%)。ES-MS: 215(M+1)。

(5S)-5-氨基哌啶-2-酮, 盐酸盐

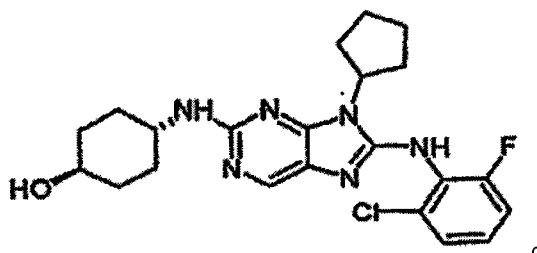
N-((3S)-6-氧代(3-哌啶基))(叔丁氧基)甲酰胺(3.9mmol, 0.83g)被溶解到乙醇(10mL)中, 并冷却到 0℃。加入乙酰氯(2mL), 并让反应混合物达到室温。搅拌反应混合物 1 小时, 之后在真空中移除溶剂, 得到二盐酸盐的题示化合物(725mg, 产率 99%)。ES-MS: 115(M+1)。

实施例 5.17 用于合成下述化合物的砌块:(5R)-5-氨基哌啶-2-酮, 盐酸盐

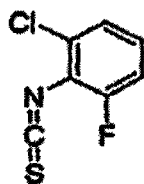


如同在实施例 5.15 中描述的那样,从 D-谷氨酸-5-甲酯开始制备题示化合物。

实施例 5.18 用于合成下述化合物的砌块:

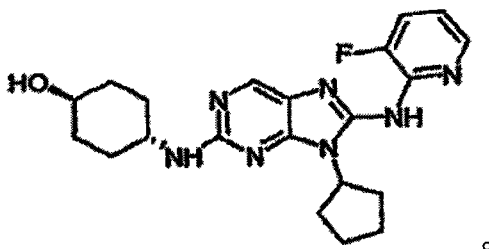


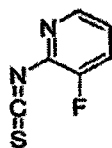
6-氯-2-氟苯异硫氰酸酯的合成



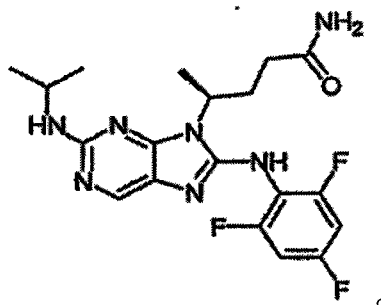
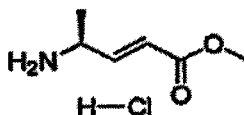
2-氯-6-氟苯胺(767mg, 5.29mmol)的四氢呋喃溶液(5ml),在室温下在搅拌中被滴加到双-2-吡啶硫代碳酸酯(2.46g, 10.58mmol)的四氢呋喃溶液(7ml)中。反应混合物在室温下搅拌 60 小时,然后蒸发溶剂。得到的残余物通过层析法沿着正相硅胶柱用戊烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并,并蒸发溶剂,得到题示化合物(167mg, 17%): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.23(m, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 7.04-7.10(m, 1H)。

实施例 5.19 用于合成下述化合物的砌块:



3-氟吡啶-2-异硫氰酸酯的合成

3-氟-吡啶-2-基胺(928mg, 8.28mmol)的二氯甲烷溶液(3mL), 在 0℃下在搅拌中被滴加到二氯硫化碳(1.9mL, 24.83mmol)的二氯甲烷溶液(6mL)中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。有机层被分离, 并用二氯甲烷萃取水溶液三次。有机层被合并, 并蒸发溶剂。得到的残余物通过层析法用正相硅胶柱用含 10%乙酸乙酯的正己烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并, 并蒸发溶剂, 得到题示化合物(479mg, 37%): ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.23(m, 1H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.21-7.26(m, 1H)。

实施例 5.20 用于合成下述化合物的砌块:(2E)(4S)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐的合成(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基氨基]-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺

向 Boc-丙氨酸(20 克, 105.7mmol)的二氯甲烷溶液(170ml)中, 加入 HOBT (14.28g, 105.7mmol)和 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(10.31g, 105.7mmol)。混合物用冰水浴冷却, 然后加入三乙胺(30ml, 211.4mmol)和 1,3-二环己基碳二亚

胺(21.81g, 105.7mmol)。反应混合物在冰水浴中搅拌 1 小时, 然后升温到室温过夜。然后反应粗产物在冰水浴中冷却, 并过滤沉淀。然后得到的有机溶液用 1N 的氢氧化钠水溶液(50mL)洗涤两次, 用 10%的柠檬酸水溶液(50mL)洗涤两次, 用盐水洗涤一次。然后用无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 并蒸发溶剂。得到的残余物通过层析法用正相硅胶柱用含 30-100%乙酸乙酯的正己烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并, 并蒸发溶剂, 得到题示化合物(20g, 81%): ES-MS (m/z) 233.2 $[M+1]^+$ 。

(2E)(4S)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]戊-2-烯酸甲酯

(2S)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(13.05g, 56.18mmol)的乙醚溶液(560mL)用冰水浴冷却, 然后加入 95%氢化铝锂(2.80g, 70.23mmol)。反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后加入硫酸氢钾水溶液(300mL, 0.33M)。得到的混合物用乙醚萃取三次。合并的有机层用 1N 盐酸洗涤三次, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤三次, 用盐水洗涤一次。然后用无水硫酸钠干燥溶液, 过滤, 并蒸发溶剂。得到的固体被溶解到无水的四氢呋喃(430mL)中, 然后加入到已经预先在室温下搅拌了 30 分钟的膦酰基乙酸三甲基酯(27.3mL, 168.5mmol)和氢氧化钠(112mmol)的无水四氢呋喃的凉的溶液(130mL)中。反应混合物在冰水浴中搅拌 5 分钟, 在室温下搅拌 20 分钟, 然后加入水(500mL)。反应混合物用盐水和乙酸乙酯稀释, 搅拌, 并分离各层。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。得到的残余物通过层析法用正相硅胶柱用含 0-30%乙酸乙酯的正己烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并, 并蒸发溶剂, 得到题示化合物(8.85g, 69%): ES-MS (m/z) 230.4 $[M+1]^+$ 。

(2E)(4S)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐

(2E)(4S)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]戊-2-烯酸甲酯(3.083g, 13.45mmol)在含

4N 盐酸的二氧杂环己烷中的溶液，在室温下搅拌 1 小时。挥发物被蒸发，得到题示化合物(2.2g, 98%): ES-MS(m/z)130.3[M+1]⁺。

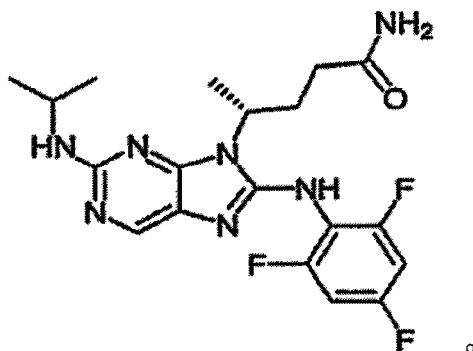
(4S)-4-({5-氨基-2-[(甲基乙基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)戊酸甲酯

(2E)(4S)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐(1.7g, 10.31mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)，被滴加到在-78℃下冷却的 2,4-二氯-5-硝基嘧啶(2.0g, 10.31mmol)和二异丙基乙胺(3.6mL, 20.6mmol)的四氢呋喃溶液(17mL)中。反应在-78℃下搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，得到的残余物通过层析法用正相硅胶柱用含 0-20%乙酸乙酯的正己烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并，并蒸发溶剂，得到 2.35g 白色固体。向固体中加入无水的 N,N-二甲基甲酰胺(40mL)、二异丙基乙胺(1.44mL, 8.25mmol)、和异丙胺(0.70mL, 8.25mmol)。混合物在室温下搅拌 70 小时，用水稀释，并用二氯甲烷萃取三次。有机层被合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂。向得到的油中，加入无水乙醇(50mL)和 10%钯/碳(200mg)。溶液用来自气球的氢气处理，并在室温下搅拌过夜。反应混合物被过滤，并蒸发溶剂，得到题示化合物(2.24g, 77%): ES-MS(m/z) 282[M+1]⁺。

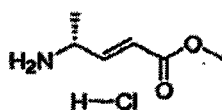
(4S)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}戊酰胺

(4S)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}戊酸甲酯(500mg, 1.15mmol)的无水甲醇溶液(25mL)，在-78℃下用氨气饱和。溶液被密封在反应管中，并升温到室温，接着在 40℃加热 2 天。蒸发溶剂，得到的残余物通过层析法用正相硅胶柱用含 70-100%乙酸乙酯的正己烷纯化。包含纯净产物的馏分被合并，并蒸发溶剂，得到题示化合物(223mg, 46%): ES-MS(m/z) 422.3[M+1]⁺。

实施例 5.21 用于合成下述化合物的砌块:



(2E)(4R)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐的合成



(2R)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺

题示化合物如同(2S)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺那样,用 boc-D-丙氨酸(20 克, 105.7mmol)制备,得到题示化合物(21.7g, 88%): ES-MS(m/z)233.2[M+1]⁺。

(2E)(4R)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]戊-2-烯酸甲酯

题示化合物如同(2E)(4S)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]戊-2-烯酸甲酯那样,用 (2R)-2-[(叔丁氧基)羧基氨基]-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺(13.05 克, 56.18mmol)制备,得到题示化合物(10.2g, 79%): ES-MS(m/z)230[M+1]⁺。

(2E)(4R)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐

(2E)(4R)-4-[(叔丁氧基)羧基氨基]戊-2-烯酸甲酯(3.61g, 15.75mmol)在含 4N 盐酸的二氧杂环己烷中的溶液,在室温下搅拌 1 小时。挥发物被蒸发,得到题示化合物(2.6g, 98%): ES-MS(m/z)130.3[M+1]⁺。

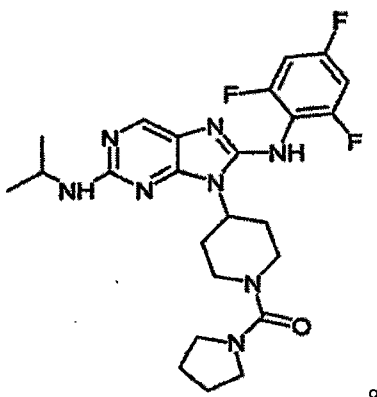
(4R)-4-({5-氨基-2-[(甲基乙基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)戊酸甲酯

题示化合物如同(4S)-4-({5-氨基-2-[(甲基乙基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)戊酸甲酯那样,用(2E)(4R)-4-氨基戊-2-烯酸甲酯盐酸盐(1.7g, 10.31mmol)制备,得到题示化合物(2.17g, 75%): ES-MS(m/z)282[M+1]⁺。

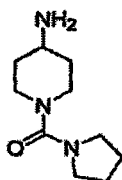
(4R)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}戊酰胺

题示化合物如同(4S)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}戊酰胺那样, 用(4R)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}戊酸甲酯(500mg, 1.15mmol)制备, 得到题示化合物(273mg, 57%): ES-MS(m/z)422.3[M+1]⁺。

实施例 5.22 用于合成下述化合物的砌块:



4-氨基哌啶基吡咯烷酮的合成



(叔丁氧基)-N-[1-(吡咯烷羰基)(4-哌啶基)]甲酰胺

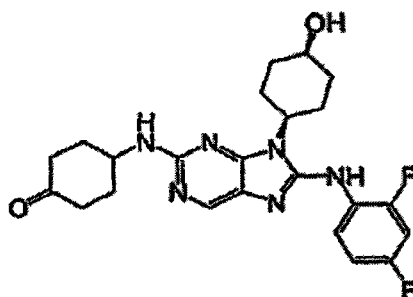
1-吡咯烷羰基氯(1.10g, 9.99mmol)在 N₂ 下被溶解到 400ml 二氯甲烷中。加入(叔丁氧基)-N-(4-哌啶基)甲酰胺(2.0g, 9.99mmol)和三乙胺(1.40mL, 9.99mmol), 并搅拌反应混合物三天。反应用饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 并蒸发溶剂, 得到白色固体产物(2.63g, 8.84mmol, 89%)。

4-氨基哌啶基吡咯烷酮

(叔丁氧基)-N-[1-(吡咯烷羰基)(4-哌啶基)]甲酰胺(2.0g, 6.73mmol)被溶解

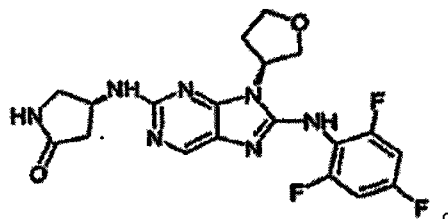
到 40mL 二氯甲烷中, 并加入三氟乙酸(15mL, 201.94mmol)。反应混合物被搅拌4小时。蒸发溶剂, 得到产物, 为浅棕色半固体, 直接供下一步使用。(2.09g, 6.73mmol, 100%)。

实施例 5.23 4-[(R)-8-(2,4-二氟-苯基氨基)-9-(4-羟基-环己基)-7H-嘌呤-2-基氨基]-环己酮的合成

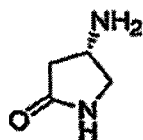


4-[(R)-8-(2,4-二氟-苯基氨基)-2-(1,4-二氧-杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-7H-嘌呤-9-基]-环己醇(0.62g, 1.7mmol), 在氮气环境下被溶解到 25mL 二氯甲烷中。然后通过加样漏斗滴加三氟乙酸(5mL)。搅拌 24 小时后, 得到的反应混合物在负压下浓缩。向得到的残余物中加入饱和的碳酸氢钠, 直到 pH12。然后使用氯仿(2×75mL)萃取碱性的水层。合并的有机层用 MgSO_4 干燥。然后用制备级 HPLC 用 5-70% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 在 39 分钟内纯化粗产物。通过分析级 HPLC, 纯度大于 98%的馏分被合并并浓缩。通过用 1.75M 碳酸钾(3×100mL)洗涤产物, 移除过量的三氟乙酸。然后有机层在真空中浓缩至干燥, 得到该酮(0.015g, 0.033mmol, 12%), 为细白色粉末: LC-MS(m/z)457.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 5.24 用于合成下述化合物的砌块:



(S)-(-)-4-氨基-2-吡咯烷酮的合成



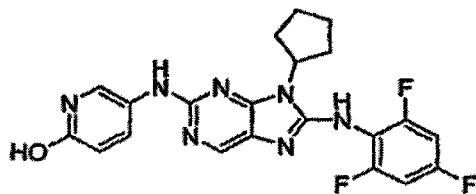
(S)-(-)-4-叠氮基-2-吡咯烷酮

向冰冷却的(R)-(+)-4-羟基-2-吡咯烷酮(25.0g, 247mmol)的二氯甲烷溶液(300mL)中, 滴加三乙胺(17.0g, 168.7mmol)和甲烷磺酰氯(21mL, 272mmol)。溶液在环境温度下搅拌一小时。通过 TLC 监控反应(100%乙酸乙酯, 使用高锰酸钾染色)。然后在负压下浓缩溶液, 得到固体。固体用 DMF(300mL)稀释, 接着加入叠氮化钠(48.24g, 742mmol)。溶液被加热到 60℃3 小时。通过 TLC 监控反应(100%乙酸乙酯, 使用高锰酸钾染色)。然后在负压下浓缩溶液, 得到的油通过硅胶柱层析法(50-80%乙酸/正己烷, 接着是 12%甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到题示化合物(10.2g, 32%)。¹H-NMR(CD₃OD) δ 4.43(m, 1H), 3.71(dd, 1H), 3.34(m, 1H), 2.75(dd, 1H), 2.29(dd, 1H)。

(S)-(-)-4-氨基-2-吡咯烷酮:

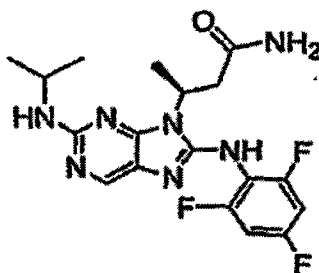
向(S)-(-)-4-叠氮基-2-吡咯烷酮(10.2g, 80.8mmol)的 THF(450mL)溶液中, 加入与树脂结合的三苯基膦(40.5g, 3mmol 化合物/1.0g 树脂)。溶液被加热到 60℃两小时。从溶液中产生的氮气是反应进程的一个指示。通过 TLC 和高锰酸钾染色来监控反应的完成。溶液通过玻璃滤板过滤, 然后与树脂结合的产物被加入到另一个反应容器中, 并用水(500mL)稀释。溶液被加热到 70℃16 小时。溶液通过玻璃滤板过滤, 含水的滤液在负压下浓缩, 并用甲苯(3×)萃取, 在真空中得到题示化合物(5.62g, 62%)。¹H-NMR(CD₃OD) δ 3.68(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

实施例 5.25 5-[9-环戊基-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]吡啶-2-醇的合成



9-环戊基-N2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N8-(2,4,6-三氟苯基)-9H-嘌呤-2,8-二胺 (0.350g, 0.769mmol) 在密封的管中被溶解到 30% HBr/乙酸中, 并加热到 80℃ 16 小时。通过 LC-MS 确认产物。溶液在 1.75 M 碳酸钾和乙酸乙酯之间(3×) 分开。有机层被合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并在负压下移除溶剂。得到的固体通过制备级 HPLC(5-55% 乙腈/水, 20mL/分钟) 纯化, 得到题示化合物 (0.212g, 34%)。ES-MS(m/z) 442 $[M+1]^+$ 。熔点 257-260℃。

实施例 5.26 用于合成(S)-3-[8-(2,4-三氟-苯基氨基)-2-异丙基氨基-嘌呤-9-基]-丁酰胺的砌块



(S)-(-)-3-氨基丁酰胺盐酸盐

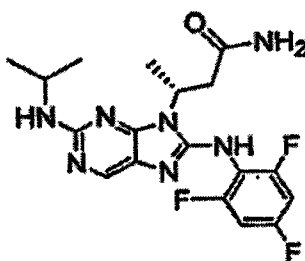
在室温下, 向(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁酸(2g, 9.8mmol)的乙腈溶液(10mL)中加入 HBTU(4.8g, 12.7mmol)和氯化铵(2.6g, 49mmol)。反应混合物被冷却到 0℃, 并加入二异丙基乙胺(10.0g, 78mmol)。移除冰水浴, 并在氮气下搅拌该褐色混合物 12 小时。在真空中移除溶剂, 并将残余物溶解到二氯甲烷(100mL)中。有机相用碳酸钠水溶液(饱和的)洗涤。有机相用盐水干燥, 接着是硫酸钠干燥, 硫酸钠随后被过滤。有机相被浓缩, 并通过正相硅胶柱层析法(50% 乙酸乙酯/正己烷, 接着是 10% 甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到部分纯化的馏分, 它们被合并, 并在下一个反应中使用。酰胺粗产物被溶解到 10mL

无水二氧杂环己烷中，并在冰/水浴中冷却到 0℃。滴加含 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液(12.2mL, Aldrich)，并在室温下搅拌混合物 3 小时。在真空中移除溶剂，得到油质固体，它没有被进一步的纯化，而是被悬浮在 THF(5mL)中。加入二异丙基乙胺(2.53g, 19.6mmol)，形成浆。

(S)-3-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基氨基)-丁酰胺

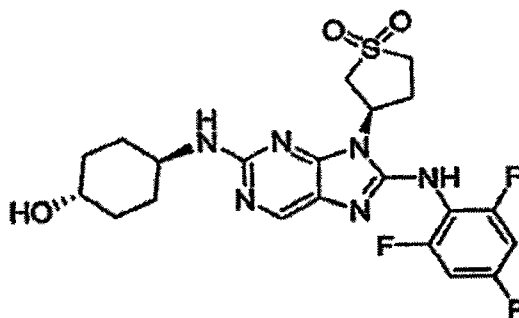
2,4-二氯-5-硝基嘧啶(1.9g, 9.8mmol)被加入到烘干的 100ml 圆底烧瓶中，并加入 THF(27mL)形成溶液。混合物在氮气环境下冷却到 -78℃，并滴加浆(步骤 A)。反应混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟，然后升温到室温搅拌超过 3 小时。向混合物中加入水(10mL)，并在真空中移除有机溶剂。水相用乙酸乙酯(3×50mL)萃取，得到的有机相用盐水干燥。有机相被浓缩为残余物。残余物经正相硅胶柱层析法(5-50% 乙酸乙酯/正己烷)，得到题示化合物(761mg, 总产率 30%)：ES-MS (m/z) 260.0[M+1]⁺。中间产物依照标准程序被使用，得到 (S)-3-[8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-2-异丙基氨基-嘌呤-9-基]-丁酰胺。

实施例 5.27 用于合成(R)-3-[8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-2-异丙基氨基-嘌呤-9-基]-丁酰胺的砌块



(R)-3-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基氨基)-丁酰胺被同样地制备(586mg, 总产率 23%)：ES-MS(m/z)/260.0(M+1)⁺。中间产物依照标准程序被使用，得到 (R)-3-[8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-2-异丙基氨基-嘌呤-9-基]-丁酰胺。

实施例 5.28 用于合成 4-[9-(R)-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基]-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的砌块



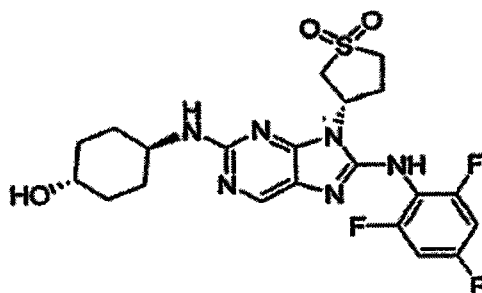
(R)-四氢-3-噻吩胺盐酸盐的制备

题示化合物的合成依照 Dehmlow, E.V 等 *Synthesis* 1992, 10, 947-9 来进行。胺的盐酸盐以通常方式被使用, 得到 4-[(R)-9-四氢-硫代苯-3-基-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]环己醇。

4-[9-(R)-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基]-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的合成

4-[(R)-9-四氢-噻吩-3-基-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]环己醇(100mg, 0.21mmol)被溶解到甲醇(1mL)中, 并用冰/水浴冷却混合物到 0℃。过硫酸氢钾(338mg, 0.52mmol)被溶解到水(1mL)中, 在 0℃下, 该溶液在有力搅拌下被滴加到先前的混合物中。然后移除浴槽, 并在室温下搅拌混浊的混合物 10 分钟。混合物被加入到二氯甲烷(100mL)中, 有机相用碳酸钠(水溶液)和盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。过滤后, 移除溶剂, 残余物进行硅胶柱层析法(5-10%二氯甲烷/甲醇), 得到砒(59mg, 57%): ES-MS(m/z)497.0[M+1]⁺。

实施例 5.29 用于合成 4-[9-(S)-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基]-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的砌块

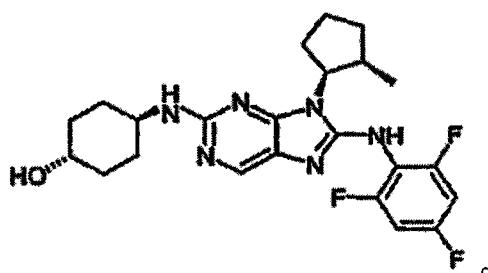


(S)-四氢-3-噻吩胺盐酸盐的制备

题示化合物的合成依照 Dehmlow, E.V.; Westerheide, R.; *Synthesis* 1992, 10, 947-9 来进行。胺的盐酸盐以通常方式被使用, 得到 4-[(S-9-四氢-噻吩-3-基)-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]环己醇。

4-[9-(S)-1,1-二氧代-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的合成

同样地进行砜的合成, 得到 4-[9-(S)-1,1-二氧代-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇(51mg, 49%): ES-MS (m/z) 497.0[M+1]⁺。

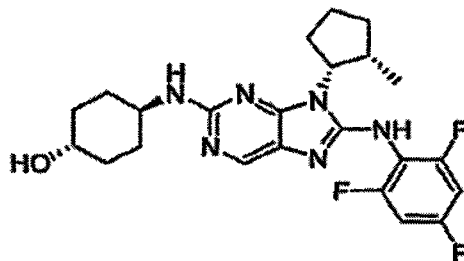
实施例 5.30 用于合成下述化合物的砌块:

4-[9-((1S,2R)-2-甲基-环戊基)-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的合成

2-甲基-环戊胺盐酸盐的制备, (1S,2R)-(9Cl)

题示化合物的合成依照 Wiehl, W.; Frahm, A.W.; *Chemische Berichte* 1986 119(8), 2668-77 来进行。胺的盐酸盐以通常方式被使用。

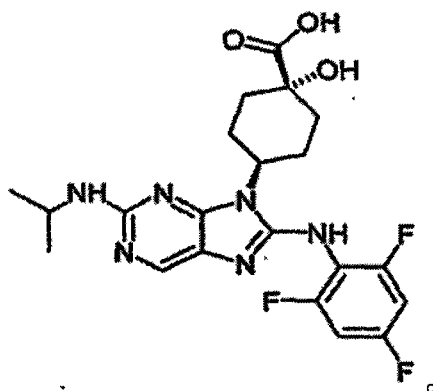
实施例 5.31 用于合成 4-[9-((1R,2S)-2-甲基-环戊基)-8-(2,4,6-三氟-苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基]-环己醇的砌块



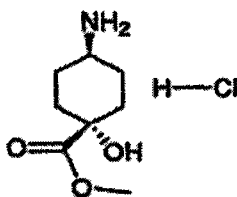
2-甲基-环戊胺盐酸盐的制备, (1R,2S)-(9CI)

题示化合物的合成依照 Wiehl, W.; Frahm, A.W.; *Chemische Berichte* 1986 119(8), 2668-77 来进行。胺的盐酸盐以通常方式被使用。

实施例 5.32 用于合成下述化合物的砌块:



4-氨基-1-羟基环己烷羧酸甲酯盐酸盐的合成



((1S)-1-苯基乙基)(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)胺

1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(10g, 64.03mmol)在氮气环境下被溶解到无水二氯乙烷(300mL)中。在室温下加入无水(1S)-1-苯基乙胺(8.96mL, 70.43 mmol), 然后少量多次加入无水三乙酰氧基硼氢化钠(20.36g, 96.04mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应通过加入蒸馏水(200mL)淬灭。分离两相, 并用二氯甲烷萃取水相。合并的有机相用硫酸钠干燥。滤液在负压下浓缩。获得满

意纯度的黄色油(11.2g, 产率 67%)。M+1: 262。

N-((1S)-1-苯基乙基)-N-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

((1S)-1-苯基乙基)(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)胺(11.2g, 42.85mmol)在室温下被溶解到二氯甲烷(135mL)中。溶液用吡啶(3.81mL, 47.14mmol)和三氟乙酸酐(7.15mL, 51.42mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌过周末。通过 LC-MS 确定反应的完成。反应混合物用饱和氯化铵洗涤。用硫酸钠干燥后, 有机萃取液被浓缩成黄色油。粗产物被使用, 不需要进一步的纯化。

N-((1S)-1-苯基乙基)-2,2,2-三氟-N-(4-氧代环己基)乙酰胺

N-((1S)-1-苯基乙基)-N-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(15.31g, 42.84mmol)被溶解到四氢呋喃(30mL)中。溶液用 30mL 的 3.0N HCl 水溶液处理。反应被加热到 50-60°C 48 小时。反应混合物被冷却到室温。在负压下移除 THF。用二氯甲烷萃取粗产物, 并通过硅胶柱(洗脱液为含 15-20% 乙酸乙酯的正己烷)纯化。产物被分离, 为黄色的油(5.49g, 产率 41%)M+1: 314。

N-((1S)-1-苯基乙基)-N-[4-(1,1-二甲基-1-硅乙氧基)-4-氟基环己基]-2,2,2-三氟乙酰胺

N-((1S)-1-苯基乙基)-2,2,2-三氟-N-(4-氧代环己基)乙酰胺(3.8g, 12.13mmol)被溶解到 30mL 二氯甲烷中。固体 ZnI_2 (0.774g, 2.42mmol)在室温下被加入到溶液中, 然后加入三甲基氯硅烷(3.25mL, 24.25mmol)。反应混合物被加热到回流温度。通过 LC-MS 监控转化。4 小时后, 停止加热, 并在负压下移除溶剂。加入 50mL 无水二乙醚。得到的混浊悬浮液被蒸发至干燥。得到的橙色油在 100mL 二乙醚中重悬。通过过滤, 移除少量白色固体, 并用小体积的二乙醚洗涤。合并的滤液被蒸发至干燥, 残余物被保持在高度真空下过夜。产物

被使用, 不需要进一步的纯化(5.64g)。M+1: 413。

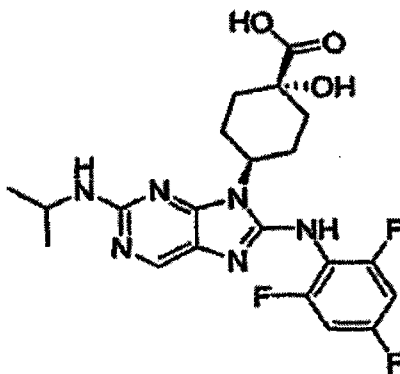
4-[N-((1S)-1-苯基乙基)-2,2,2-三氟乙酰基氨基]-1-羟基环己烷甲酰胺

N-((1S)-1-苯基乙基)-N-[4-(1,1-二甲基-1-硅乙氧基)-4-氟基环己基]-2,2,2-三氟乙酰胺(5.64g, 13.67mmol)被悬浮在 15mL 浓盐酸中。反应混合物在室温下搅拌 1.5 天, 导致暗橙色悬浮液。通过过滤收集固体, 在中等温度下溶解到 10mL 甲醇中, 并用水缓慢地沉淀(从橙色溶液中分离出淡色固体)。母液被收集浓缩, 并重复沉淀过程。这一分离步骤总计产出了 2.6g 浅黄色固体(53%), 通过 ^1H 和 ^{19}F NMR 判断为纯净的。M+1: 359。

顺式-4-氨基-1-羟基环己烷羧酸甲基酯盐酸盐

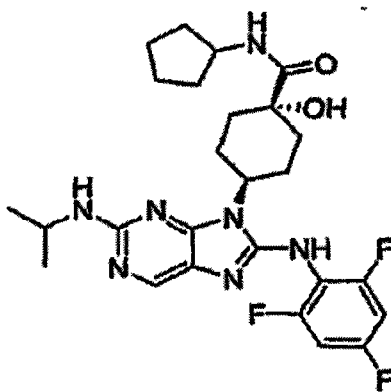
4-[N-((1S)-1-苯基乙基)-2,2,2-三氟乙酰基氨基]-1-羟基环己烷甲酰胺(2.6g, 7.25mmol)被悬浮在 30mL 浓盐酸中, 反应混合物加热到 80°C 6 小时(浅黄色溶液)。通过 LC-MS 评估反应的完成。反应混合物被冷却到室温, 并加入 40mL 甲醇。溶液在室温下搅拌 36 小时。在负压下移除甲醇。通过二乙醚萃取, 移除有机溶液一侧的产物。水溶液在负压下浓缩, 残余物被干燥过夜。顺式-4-氨基-1-羟基环己烷羧酸甲基酯盐酸盐作为固体被分离, 并被使用, 不需要进一步的纯化。(定量产率)。

实施例 5.33 1-羟基-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己烷羧酸的合成



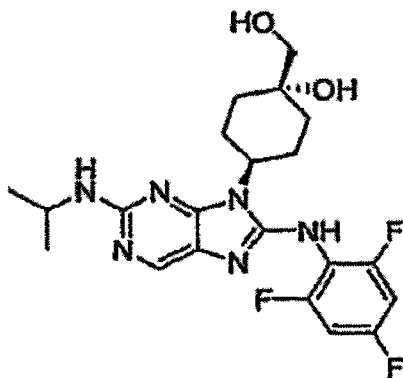
1-羟基-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己烷羧酸甲酯(1.858g, 3.858mmol)被溶解到 27mL 的 4.0N 盐酸水溶液中。反应混合物被加热到 60℃24 小时。然后混合物在负压下被浓缩成油, 并通过制备级 HPLC (20-80%乙腈-水, 0.1%TFA)纯化。从合并的馏分中蒸发乙腈, 并用浓缩的氢氧化铵中和后, 产物通过过滤被分离, 为白色固体。(1.325g, 产率 73%)。

实施例 5.34 用于合成 N-环戊基(1-羟基-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己基)甲酰胺的砌块



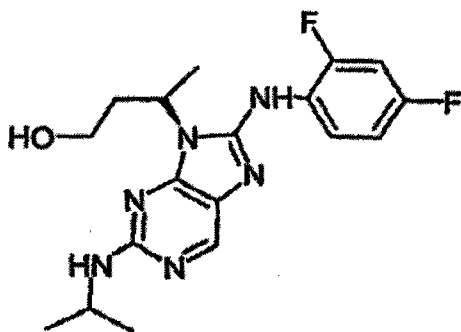
1-羟基-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己烷羧酸(0.200g, 0.4mmol)被溶解到 4mL 无水 THF 中。加入无水环戊胺(0.079mL, 0.8mmol), 然后加入二异丙基胺(0.105mL, 0.6mmol)。最后, 在室温下一次性加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸酯(BOP)固体(0.177g, 0.4mmol)。通过 LC-MS 确认, 反应在 10 分钟之内完成。在负压下移除 DMF。残余物在饱和的碳酸氢钠水溶液中研碎。通过过滤收集得到的米色固体, 并用水洗涤。粗产物用热的甲醇-水重结晶。晶体在真空烤箱中干燥。(141mg, 产率 66%) M+1: 532。

实施例 5.35 用于合成 1-(羟基甲基)-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己-1-醇的砌块

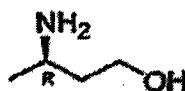


1-羟基-4-{2-[(甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]嘌呤-9-基}环己烷羧酸甲酯(0.300g, 0.6mmol)被溶解到 3mL 无水甲醇中。在加入固体硼氢化钠(0.300g, 7.92mmol)前, 溶液被冷却到 0℃。在低温下 1 小时后, 反应混合物被升温到室温, 并搅拌过夜。反应用 5mL 氯化铵的饱和溶液淬灭。用二氯甲烷萃取粗产物(四次)。通过柱层析法(含 75%乙酸乙酯的正己烷)然后通过半制备级 HPLC 纯化产物。各馏分使用树脂交换柱中和。(0.101g, 产率 37%)。M+1: 451。

实施例 5.36 用于合成下述化合物的砌块:



(3R)-3-氨基丁醇的合成



(3R)-3-{苄基[(1R)-1-苯基乙基]氨基}丁酸叔丁酯

在 0℃, 氮气下, 正丁基锂(29.5mL, 47.3mmol)通过导管被加入到(R)-(N-苄基)[N-(1-苯基)乙基]胺(10.0g, 47.3mmol)的 THF 溶液(75mL)中。反应混合

物被搅拌 20 分钟, 随后冷却到 -78°C 。向冷却的反应混合物中, 在 20 分钟内, 加入溶解在 THF(30mL) 中的巴豆酸叔丁酯(3.5g, 24.6mmol)。75 分钟后, 反应用饱和的 NH_4Cl 水溶液淬灭, 然后加入盐水。分离各层, 水层用 Et_2O 进一步萃取。有机层被合并, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩成黄色的粗产物油。粗产物被溶解到正己烷(100mL) 中, 并用 10% 的柠檬酸水溶液($3 \times 25\text{mL}$) 洗涤。有机层被合并, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 6.2g(17.55mmol, 37%) 题示化合物。

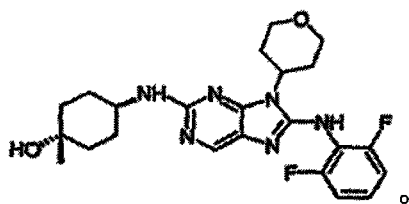
(3R)-3-{苄基[(1R)-1-苯基乙基]氨基}丁醇

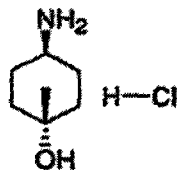
(3R)-3-{苄基[(1R)-1-苯基乙基]氨基}丁酸叔丁酯(6.2g, 17.6mmol) 被溶解到 THF(100mL) 中。1L 的烧瓶用 N_2 清洁, 并冷却到 0°C 。在 5 分钟内, 缓慢加入氢化铝锂(2.7g, 69.8mmol)。反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后加热到 60°C 搅拌 1 小时。反应混合物被冷却到室温, 并用 Et_2O (500mL) 稀释。该溶液通过在 15 分钟内加入硅藻土: $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 的混合物淬灭。然后过滤溶液, 并浓缩母液, 得到 3.9g(13.8mmol, 78%) 题示化合物。

(3R)-3-氨基丁醇

(3R)-3-{苄基[(1R)-1-苯基乙基]氨基}丁醇(3.9g, 13.8mmol) 被溶解到甲醇(60mL) 中。向反应混合物中加入 Pearlman's 催化剂, 并随后在 Parr 振荡器上用 H_2 加压到 30 磅/平方英寸。24 小时后, 反应混合物通过硅藻土过滤, 并额再用甲醇(150mL) 洗涤。该混合物被浓缩, 得到 1.2g(13.4mmol) 题示产物。

实施例 5.37 用于合成下述化合物的砌块:



反式-4-氨基-1-甲基环己醇的合成反式-4-二苄基氨基环己醇

向反式-4-氨基环己醇(7.90g, 68.5mmol)的乙腈溶液(150mL)中, 加入碳酸铯(51.4g, 157.5mmol)和苄基溴(18.2g, 143.8mmol)。溶液在环境温度下搅拌 16 小时。通过 LC-MS 确定溶液完成, 并且混合物通过滤板过滤, 再用乙腈洗涤, 并在负压下浓缩。固体在水和二氯甲烷(500mL)之间分割, 并用硫酸钠干燥, 过滤并在负压下移除溶剂, 得到题示化合物(17.14g, 85%)。ES-MS(m/z) 296.5 $[M+1]^+$ 。

反式-4-二苄基氨基环己酮

含草酰氯(12.89g, 101.1mmol)的二氯甲烷(200mL)被冷却到 -78°C 。在 10 分钟内, 通过加样漏斗缓慢加入含 DMSO(14.5mL)的二氯甲烷(25mL), 直到冒泡停止。然后缓慢滴入含反式-4-二苄基氨基环己醇(17.14g, 58.10mmol)的二氯甲烷(150mL)。在 30 分钟后, 滴加三乙胺(56mL), 然后在环境温度下搅拌溶液。通过 TLC 监控反应, 来确认起始材料的消耗。然后溶液在负压下浓缩, 并在水和乙酸乙酯之间分割。有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并在负压下移除溶剂。得到的油通过硅胶柱层析法(30%乙酸乙酯/正己烷)纯化, 得到题示化合物(13.71g, 81%)。ES-MS(m/z)294 $[M+1]^+$ 。

反式-4-二苄基氨基-1-甲基环己醇:

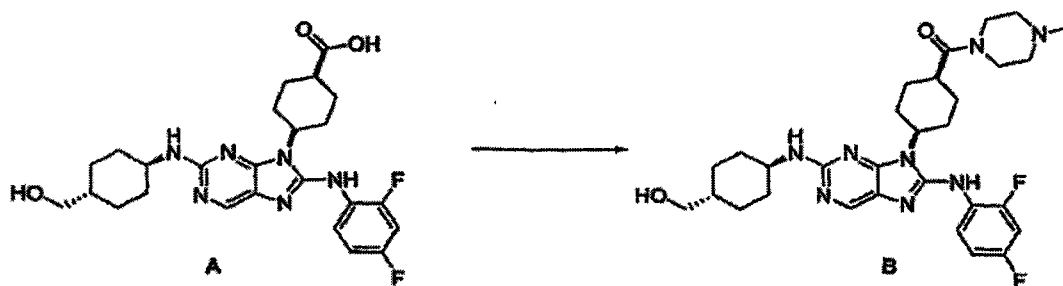
在 0°C 下, 向反式-4-二苄基氨基环己酮(1.40g, 4.77mmol)的 THF 溶液(40mL)中, 滴加 3.0M 甲基溴化镁的 THF 溶液(6.36mL, 19.1mmol)。让溶液升温到环境温度, 并搅拌 16 小时。溶液用氯化铵的饱和溶液淬灭, 并在水和

乙酸乙酯之间分割(三次)。有机层被合并,用硫酸镁干燥,过滤,并在负压下移除溶剂。得到的油通过硅胶柱层析法(15%乙酸乙酯/正己烷)纯化,得到题示化合物(2.21g, 17%)。ES-MS(m/z)310.6 $[M+1]^+$ 。

反式-4-氨基-1-甲基环己醇:

向反式-4-二苄基氨基-1-甲基环己醇(2.21g, 7.15mmol)的乙醇溶液(50mL)中,加入氢氧化钡(0.663g, 30%重量)。溶液用新鲜的氢气冲洗,并在环境温度下搅拌 16 小时。通过 LC-MS 确认起始材料的消耗。溶液通过硅藻土过滤,再用乙酸乙酯洗涤。滤液在负压下浓缩,得到题示化合物(定量)。ES-MS(m/z)130.4 $[M+1]^+$ 。

实施例 5.38 酰胺的偶合



如上的酰胺的偶合反应可以通过下面描述的方法 A-C 实现。

方法 A: HATU

0.164g(0.30mmol)A 被溶解到 5ml 的 DMF 中,并一次性加入 0.140g(1.2 当量)HATU。在氮气环境下,反应混合物在室温下搅拌大约 0.5 小时,加入 0.040g(1.2 当量)N-甲基哌嗪,并继续搅拌过夜。反应混合物使用制备层析法纯化,使用 15-40%梯度的乙腈/水(0.1%TFA)。通过 HPLC 分析各馏分后,纯净的馏分被合并,并浓缩为 TFA 盐。使用 1N HCl 替换 TFA,并用乙醚萃取(10×10ml)TFA。通过中和水层,自由基逸出,并被收集和干燥,得到 0.020g 的 B,产率为 10%。

方法 B: HATU/HBTU

A(1mmol)的 10ml DMF 溶液(0.1M), 用 1.2 当量的 HATU 或者 HBTU (1.2mmol)处理, 在室温下, 在氮气环境下搅拌大约 0.5 小时, 并加入 1.2 当量的 N-甲基哌嗪(1.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物后, 使用制备层析法纯化。纯净的馏分被合并, 并浓缩为 TFA 盐。使用 1N HCl 替换 TFA, 并用乙醚萃取 TFA。最后, 通过浓缩水层, 获得该盐酸盐。

方法 C: HOBT/EDCI

A(1mmol)的 10ml DMF 溶液(0.1M), 用 2.0 当量的 HOBT(2.0mmol)、2.4 当量的 EDCI(2.4mmol)、2.4 当量的 N-甲基哌嗪(2.4mmol)处理, 并在室温下, 在氮气环境下搅拌过夜。浓缩反应混合物后, 使用制备层析法纯化。纯净的馏分被合并, 并浓缩为 TFA 盐。使用 1N HCl 替换 TFA, 并用乙醚萃取 TFA。最后, 通过浓缩水层, 获得该盐酸盐。

某些在氨基嘌呤化合物的制备中有用的中间产物和反应物, 可以按照实施例 5.15 到 5.29 和下文中描述的来制备。

实施例 5.39 缺电子的苯胺

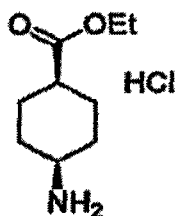
氯嘧啶化合物被溶解到乙酸中, 并加入相应的苯胺。反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水, 直到沉淀形成。沉淀被滤出, 并在高度真空下干燥。

实施例 5.40 胺的酰化/甲磺酰化/氯甲酸化

胺被悬浮在二氯甲烷中, 并加入三乙胺。混合物在室温下搅拌, 直到获得澄清的溶液。加入相应的酰氯、甲烷磺酰氯、或者氯甲酸甲酯, 并搅拌反

应混合物大约 2 小时。典型地, 获得单酰化和二酰化的化合物。使用半制备级 HPLC 纯化后, 获得纯净形式期望的单酰化产物。

实施例 5.41 4-氨基环己烷羧酸顺式乙酯盐酸盐



向顺式-4-氨基环己烷羧酸(10g, 69.83mmol)的无水乙醇溶液(250mL)中, 加入 19.3mL 浓盐酸(2.8 当量)。混合物在大约 60℃下搅拌过夜, 然后冷却到室温。在真空中蒸发溶剂。然后将粗材料重新溶解到乙腈中, 超声粉碎, 并在真空中浓缩为固体。这种乙腈洗涤重复三次, 获得 11.5g 白色固体(产率 96%)。遵循同一程序, 使用反式-4-氨基环己烷羧酸, 可以制备 4-氨基环己烷羧酸反式乙酯盐酸盐。

实施例 5.42 酯的水解(碱性条件下)

适当的酯被加入到 10 当量的 LiOH 在 1:1 的 THF/H₂O 的溶液中。反应混合物被逐渐加热到大约 60℃, 并搅拌过夜。大约 12 小时后, 通过 LC/MS 来验证期望化合物的存在。反应混合物被浓缩, 并滴加 1N HCl。用 2-丁酮(3×100ml)萃取水层, 并用 MgSO₄ 干燥。滤去 MgSO₄ 后, 化合物在负压下浓缩, 并使用柱层析法或者反相 HPLC 纯化。

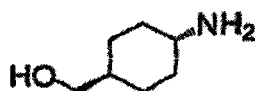
实施例 5.43 酯的水解(酸性条件下)

羧酸乙酯被溶解到 2N 盐酸中。得到的溶液被加热到大约 75℃, 并搅拌大约 3 小时。冷却到室温后, 加入过量的氢氧化铵水溶液, 并在负压下蒸发溶剂。残余物用乙醇研碎, 接着过滤, 得到相应的羧酸。

实施例 5.44 甲酰胺的形成

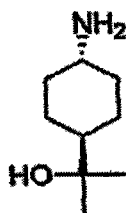
在 N_2 (气)环境下,滴加草酰氯到适当的羧酸的 DCM 溶液中。然后向溶液中加入 DMF,并观察到气泡。大约 6 小时后,反应混合物在负压下浓缩,并加入 DCM 和 NH_4OH (浓)。再搅拌反应混合物大约 4 小时,然后浓缩,并通过反相制备 HPLC(20-80%乙腈/水(0.1%TFA))纯化。

实施例 5.45 反式-(4-氨基环己基)甲-1-醇



反式-4-氨基环己烷羧酸盐(2.00g, 14.3mmol)被少量多次加入到 Red-Al(27.0g)的搅拌的热($70-85^{\circ}C$)溶液中,搅拌 2 小时(形成半固体),并继续加热过夜。24 小时后,反应混合物被冷却到室温,并用 NaOH(3.8g)的水溶液(34ml)处理。加入以后,反应混合物被逐渐加热到 $80^{\circ}C$,并冷却。甲苯层被分离,水层用 $CHCl_3$ ($3 \times 100ml$)萃取。有机层用 $MgSO_4$ 干燥,然后在负压下浓缩,得到期望的化合物(1.81g, 14.0mmol),为纯净的白色固体,产率 50%。ES-MS: 130(M+1)。

实施例 5.46 反式-2-(4-氨基环己基)丙-2-醇



4-[N,N-二苄基氨基]环己烷羧酸反式-苯基甲基酯

向在 $80^{\circ}C$ 下加热的反式-4-氨基环己烷羧酸(8g, 55.97mmol)和 K_2CO_3 (23.4g)的 112mL CH_3CN 的混合物中,通过加样漏斗滴加 BnBr(23.3mL, 195.5mmol)在 70mL CH_3CN 中的溶液。反应混合物在 $80^{\circ}C$ 下搅拌过夜。反应混合物被冷却到室温,并过滤。沉淀并不像它的顺式异构体那样在滤液中形成,所以滤液被浓缩成油,并直接用于下一步(23.01g, 产率 99%)。

反式-2-{4-[N,N-二苄基氨基]环己基}丙-2-醇

4-[二苄基氨基]环己烷羧酸苄基甲基酯(6g, 14.50mmol)与 460mL THF 合并, 用 N₂ 冲洗, 并冷却到 0℃。向反应混合物中加入甲基溴化镁(48ml, 145.08mmol), 并搅拌过夜。反应用 600mL 饱和的 NH₄Cl 淬灭。分离各层, 并用饱和的 NaHCO₃ 和盐水(100mL)洗涤有机层。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。混合物在高度真空下干燥过夜, 得到 3.89g 固体产物(产率 80%)。

反式-2-(4-氨基环己基)丙-2-醇

3.85g 反式-2-{4-[N,N-二苄基氨基]环己基}丙-2-醇(11.40mmol)与 20%重量的氢氧化钡 3.3g 合并, 并用 100mL 无水乙醇溶解。在反应混合物中插入 H₂ 气球并搅拌过夜前, 混合物用 H₂(4×)冲洗。通入 N₂ 大约 20 分钟, 并滤去催化剂。反应混合物用甲醇洗涤。滤液在真空中浓缩, 并在乙腈中重新溶解, 超声粉碎, 产生白色固体。混合物被过滤, 获得 0.67g 白色产物(产率 37%)。

实施例 5.47 反式-4-(N,N-二苄基氨基)环己醇

向配备了磁力搅拌、氮气入口、和滴液漏斗的 1L 圆底烧瓶中, 添加反式-4-氨基环己醇盐酸盐(50.0g, 0.33mol), 碳酸钠(139.9g, 1.32mol)和无水 DMF(400mL)。搅拌开始, 并通过滴液漏斗在大约 15 分钟时间内加入苄基溴(82.3mL, 0.69mol)。随着苄基溴的加入, 观察到轻微的放热。反应混合物在环境温度下搅拌大约 18 小时, 然后取样, 供 LCMS 分析。这时, LCMS 指示起始材料的完全转化。

反应混合物在真空中通过中型滤板过滤, 以移除盐, 滤液用水(400mL)和 MTBE(400mL)稀释。混合物在分液漏斗中搅拌, 然后排出较低的水层。有机层被倒出, 然后用 MTBE(200mL)萃取水层。有机层被合并, 并用水(300mL)

萃取两次，然后用饱和的盐水(100mL)萃取。有机层被干燥(硫酸钠)，过滤，并在负压下蒸发，得到白色固体。固体在 50℃下在真空中进一步干燥。向干燥的固体加入环己烷(400mL)，并在 80℃水浴中搅拌混合物，直到绝大多数固体被溶解。使用硅藻土和带滤板的漏斗，在真空中快速过滤溶液。得到的浆被加热到沸腾，以重新溶解固体，并在缓慢冷却期间搅拌。白色细晶体在滤板上滤出，然后用两份环己烷(50mL)洗涤。然后晶体在真空中 60℃干燥大约 18 小时，得到 58.4g(60%)纯净材料。LRMS(ES)m/e 296.2[MH]⁺; HPLC(5→70% 乙腈/水(0.1%TFA), 20 分钟内) RT=9.55 分钟。

实施例 5.48 反式-N,N-二苄基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)环己胺

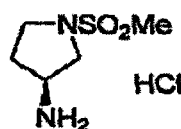
向经氮气清洁的 250mL 圆底烧瓶中，添加油中的 35%氢氧化钾悬浮液(16.27g, 142mmol)和正己烷(60mL)。混合物被短暂搅拌，然后静置。通过注射器抽出上清液，然后加入反式-4-(二苄基氨基)环己醇(10.0g, 33.9mmol)、1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐(18.72g, 101.7mmol)、和二氧杂环己烷(120mL)，并在环境温度下搅拌混合物。反应混合物趋向于变浓稠。一旦氢气的产生终止，混合物被加热到 90-100℃大约 2 小时，然后冷却到环境温度。加入甲醇(20mL)，并搅拌混合物直到氢气的产生终止。在负压下蒸发溶剂，残余物在 5%碳酸钠溶液(100mL)和二氯甲烷(200mL)之间分割。分离各层，并用二氯甲烷(100mL)萃取水层。有机萃取液被合并，并干燥(硫酸钠)，过滤，并在负压下蒸发。残余物经层析(硅胶，330g，使用氯仿-乙醇-浓氨水溶液，梯度从(98:2:0)到(92:8:2))，得到 4.7g 的油(61%)。LRMS(ES) m/e 407.3[MH]⁺; HPLC(5→70% 乙腈/水(0.1%TFA), 20 分钟内) RT=9.23 分钟。

实施例 5.49 反式-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)环己胺

反式-N,N-二苄基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)环己胺(4.7g, 11.6mmol)、

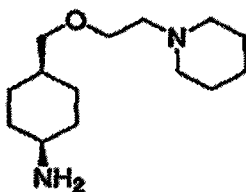
20%Pd(OH)₂/C(0.94g)、和甲醇(40mL)被添加到隔膜密封的烧瓶中。反应混合物在环境温度下被放置在氢气球的压力下 18 小时,此时 LCMS 指示脱苄基作用完成,形成自由胺。催化剂被滤出,并在负压下蒸发滤液,得到 2.42g 结晶物质(93%)。在某些情况下,为了达到完全反应,还需要一份催化剂(大约为首次添加量的 50%)。LRMS(ES)m/e227.2[MH]⁺; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 3.51(t, 2H), 3.12(m, 1H), 2.61(m, 1H), 2.42(t, 2H), 2.18(m, 4H), 1.93(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.33(m, 2H), 1.12(m, 4H)。

实施例 5.50 1-甲基磺酰基吡咯烷-3S-胺盐酸盐



(3S)-3-(叔丁基羰基氨基)吡咯烷(10.0mmol, 1 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(25.0mmol, 2.5 当量)被溶解到 20ml DCM 中。滴加甲烷磺酰氯(10.0mmol, 1 当量),并在室温下搅拌反应混合物过夜。加入水后,分离两相,有机相用 MgSO₄ 干燥,并蒸发,得到期望的产物。该化合物被溶解到 12ml 二氧杂环己烷中,并加入 23ml 含 4N HCl 的二氧杂环己烷,反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,并再与甲苯共蒸发,得到期望的产物。这个反应也可以用 R-对映异构体来进行。

实施例 5.51 顺式-4-[(2-哌啶基乙氧基)甲基]环己胺



顺式-4-[N,N-二苄基氨基]环己烷羧酸苄酯

顺式-4-氨基环己烷羧酸(10.0g, 67.48mmol)被溶解到 140mL 无水乙腈中。加入固体碳酸钾(28.0g, 202.6mmol)。悬浮液被加热到大约 80℃。向该溶液中,

通过加样漏斗滴加含苄基溴(28.09mL, 236.2mmol)的 70mL 乙腈。反应混合物在大约 80℃在氮气下搅拌大约 2 小时, 然后在大约 40℃搅拌过夜。反应混合物被冷却到室温, 并过滤悬浮液。滤液在负压下被浓缩。使用柱层析法用硅胶柱(100%正己烷, 以移除过量的苄基溴, 然后是含 10%乙酸乙酯的正己烷)纯化化合物。产物被分离, 为白色固体(14.35g, 产率 51%): ES-MS(m/z)414。

顺式-{4-[N,N-二苄基氨基]环己基}甲-1-醇

制备顺式-4-[N,N-二苄基氨基]环己烷羧酸苄酯(14.35g, 34.70mmol)的无水 THF 溶液(180mL), 然后冷却到-78℃。滴加氢化铝锂溶液(104.0mL, 1.0M 二乙醚溶液)。在加入结束时, 反应温度被上升到大约-50℃(乙腈/干冰), 并维持该温度大约 3 小时。通过 LC-MS 来监控反应的完成。反应通过滴加饱和硫酸钠水溶液淬灭。然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和二乙醚(50mL)。形成白色固体, 通过过滤移除, 用 THF 洗涤。有机相被分离, 并在负压下浓缩。通过缓慢沉淀, 纯化产物。残余物被溶解到 5mL 二乙醚中, 溶液用 50mL 正己烷分层。在过夜扩散后, 获得无色的大晶体。(7.279g, 产率 67%) ES-MS(m/z)310。

顺式-N,N-二苄基-N-{4-[(2-哌啶基乙氧基)甲基]环己基}胺

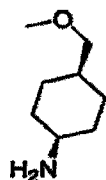
顺式-{4-[N,N-二苄基氨基]环己基}甲-1-醇(2.851g, 9.21mmol)和(2-氯乙基)哌啶盐酸盐被悬浮在 50mL 二氧杂环己烷中。滴加氢化钾(3.16g, 矿物油中 35%重量)在 20mL 二氧杂环己烷中的悬浮液。反应混合物在室温下搅拌大约 1 小时。然后将反应混合物升温到大约 70℃, 并滴加一当量的氢化钾(1.05g, 矿物油中 35%重量)。维持该温度大约 2 小时, 之后转化完成。反应混合物被冷却到室温, 并用甲醇淬灭反应。在负压下移除溶剂。加入乙腈(200mL), 并通过过滤移除灰褐色固体。通过柱层析法, 使用含 3%(乙醇/氢氧化铵=8:1)的二氯

甲烷用硅胶柱纯化粗产物。产物被分离，为橙色的油，在真空中固化。(2.84g, 产率 72%): ES-MS(m/z)421。

顺式-4-[(2-哌啶基乙氧基)甲基]环己胺

顺式-N,N-二苄基-N-{4-[(2-哌啶基乙氧基)甲基]环己基}胺(2.84g, 6.65mmol)被溶解到 20mL 乙醇中。加入氢氧化钡(20%重量)(50mg), 反应混合物在氢气环境下搅拌过夜。通过过滤移除催化剂, 并用少量乙醇洗涤。滤液被浓缩并使用, 不需要进一步的纯化。(定量产率): ES-MS(m/z)241。

实施例 5.52 顺式-4-(甲氧基甲基)环己胺



顺式-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]环己烷羧酸

顺式-4-氨基环己基羧酸(2.0g, 13.96mmol)被溶解到 40mL 的 1,4-二氧杂环己烷中。加入二当量的二碳酸二叔丁酯(6.094g, 27.92mmol), 再加入溶解在 40mL 水中的 3 当量碳酸氢钠(4.06g, 41.88mmol)。反应混合物在室温下搅拌大约 12 小时。通过 LC-MS 来监控反应的完成。滴加饱和的 KHSO_4 水溶液, 直到停止产生气体。然后在负压下移除溶剂, 并用乙酸乙酯萃取粗产物。合并的有机萃取液用饱和 KHSO_4 水溶液洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。在负压下移除溶剂, 得到 2.6g 产物。基于 ^1H NMR, 产物是纯净的, 并在随后的步骤中被使用, 不需要进一步的纯化。ES-MS(m/z)244。

顺式-(叔丁氧基)-N-[4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺

顺式-4-[(叔丁氧基)羰基氨基]环己烷羧酸(2.6g, 10.68mmol)被溶解到 THF(20mL)中, 并冷却到 -10°C (甲醇-冰)。加入 N-甲基吗啉, 再加入氯甲酸异丁酯(1.175mL, 10.68mmol)。10 分钟后, 一次性加入 NaBH_4 固体(1.213g,

32.06mmol)。反应混合物被升温到 0℃，并滴加甲醇(13.35mL)。大约 30 分钟后，反应用 5%的 KHSO₄ 水溶液淬灭。通过 LC-MS 监控反应完成。粗产物用乙酸乙酯萃取，合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥。获得无色的油，并在室温下缓慢凝固。产物和纯度通过 LC-MS 和 ¹HNMR 评估。不需要进一步的纯化。(定量产率)ES-MS(m/z)230。

顺式-4-(甲氧基甲基)环己胺

氢化钠(72mg, 1.78mmol, 60%重量，悬浮在矿物油中)用每份 10mL 的正己烷洗涤三次，并悬浮在无水 THF(12mL)中。悬浮液被冷却到 0℃。向该悬浮液中，加入顺式-(叔丁氧基)-N-[4-(羟基甲基)环己基]甲酰胺(0.273g, 1.20mmol)和 15-冠-5 (0.250mL, 1.25mmol)。然后反应混合物在 0℃下搅拌大约 30 分钟。然后滴加碘甲烷(75μL, 1.20mmol)。因为在室温下搅拌过夜后反应没有完成，混合物被冷却到 0℃，并和 100mg 氢化钠和 0.250mL 15-冠-5 反应。在室温下大约 2 小时后，反应完成。反应通过缓慢加入水淬灭，并用乙酸乙酯萃取粗产物。通过柱层析法用硅胶柱实现纯化，使用含 20%乙酸乙酯的正己烷作为洗脱液。ES-MS(m/z)244。顺式-(叔丁氧基)-N-[4-(甲氧基甲基)环己基]甲酰胺被溶解到乙醇(5mL)中，并在室温下用 1mL 乙酰氯处理溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。在负压下移除溶剂，并使用得到的固体，不需要进一步的纯化。(产率 79%) ES-MS(m/z)144。

实施例 5.53 反式-4-甲氧基环己胺



反式-(叔丁氧基)-N-(4-甲氧基环己基)甲酰胺

氢化钠(60%，矿物油中，278mg, 6.96mmol)被悬浮在 THF(5mL)中，并

冷却到 0℃。加入反式-叔丁氧基-N-(4-羟基环己基)甲酰胺(1g, 4.64mmol)和 15-冠-5 (0.965mL, 4.88mmol), 并在 0℃下搅拌反应混合物大约 30 分钟。加入碘甲烷(0.289mL, 4.64mmol), 反应混合物在 0℃下搅拌大约 1 小时, 之后 LCMS 显示反应完成。反应用甲醇淬灭, 在真空中移除溶剂, 并通过柱层析法(SiO₂, 8:2 正己烷/乙酸乙酯)纯化粗产物, 得到 642mg 该甲基醚。ES-MS: 230(M+1)。

反式-4-甲氧基环己胺

反式-(叔丁氧基)-N-(4-甲氧基环己基)甲酰胺(642mg, 2.80mmol)被溶解到乙醇(5mL)中, 并冷却到 0℃。加入乙酰氯(1.5mL), 让反应混合物达到室温, 并搅拌过夜。在真空中移除溶剂, 得到期望的产物(458mg, 定量产率), 为盐酸盐。ES-MS: 130(M+1)。

依照以下方法, 可以检测氨基嘌呤化合物的活性。

JNK1 测试

向 10μL 含氨基嘌呤化合物的 20%DMSO/80%稀释缓冲液(由 20mM HEPES(pH 7.6)、0.1mM EDTA、2.5mM 氯化镁、0.004% Triton×100、2μg/mL 亮肽素、20mM β-甘油磷酸、0.1mM 钒酸钠、2mM DTT、和水组成)中, 加入 30μL 的同一稀释缓冲液中的 50ng His6-JNK1。混合物在室温下预孵育 30 分钟。加入 60 微升含 10μg GST-c-Jun(1-79)的测试缓冲液(由 20mM HEPES(pH 7.6)、50mM 氯化钠、0.1mM EDTA、24mM 氯化镁、1mM DTT、25mM PNPP、0.05%Triton×100、11μM ATP、0.5μCi γ-³²P ATP、和水组成), 并让反应在室温下进行 1 小时。通过加入 150μL 的 12.5%三氯乙酸, 终止 c-Jun 磷酸化。30 分钟后, 在滤板上收获沉淀, 用 50μL 闪烁液稀释, 并通过计数器定量。计算 IC₅₀ 值, 其为 c-Jun 磷酸化被减少到对照值的 50%时氨基嘌呤化合物的浓度。

在这个测试中, 某些化合物具有的 IC_{50} 值范围是 0.01-10 μ M。

JNK2 测试

向 10 μ L 含氨基嘌呤化合物的 20%DMSO/80%稀释缓冲液(由 20mM HEPES(pH 7.6)、0.1mM EDTA、2.5mM 氯化镁、0.004% Triton $\times$ 100、2 μ g/mL 亮肽素、20mM β -甘油磷酸、0.1mM 钒酸钠、2mM DTT、和水组成)中, 加入 30 μ L 的同一稀释缓冲液中的 50ng His6-JNK2。混合物在室温下预孵育 30 分钟。加入 60 微升的含 10 μ g GST-c-Jun(1-79)的测试缓冲液(由 20mM HEPES(pH 7.6)、50mM 氯化钠、0.1mM EDTA、24mM 氯化镁、1mM DTT、25mM PNPP、0.05%Triton $\times$ 100、11 μ M ATP、0.5 μ Ci γ - 32 P ATP、和水组成), 并让反应在室温下进行 1 小时。通过加入 150 μ L 的 12.5%三氯乙酸, 终止 c-Jun 磷酸化。30 分钟后, 在滤板上收获沉淀, 用 50 μ L 闪烁液稀释, 并通过计数器定量。计算 IC_{50} 值, 其为 c-Jun 磷酸化被减少到对照值的 50%时氨基嘌呤化合物的浓度。在这个测试中, 某些化合物具有的 IC_{50} 值范围是 0.01-10 μ M。

JNK3 测试

向 10 μ L 含氨基嘌呤化合物的 20%DMSO/80%稀释缓冲液(由 20mM HEPES(pH 7.6)、0.1mM EDTA、2.5mM 氯化镁、0.004% Triton $\times$ 100、2 μ g/mL 亮肽素、20mM β -甘油磷酸、0.1mM 钒酸钠、2mM DTT、和水组成)中, 加入 30 μ L 的同一稀释缓冲液中的 200ng His6-JNK3。混合物在室温下预孵育 30 分钟。加入 60 微升的含 10 μ g GST-c-Jun(1-79)的测试缓冲液(由 20mM HEPES (pH 7.6)、50mM 氯化钠、0.1mM EDTA、24mM 氯化镁、1mM DTT、25mM PNPP、0.05%Triton $\times$ 100、11 μ M ATP、0.5 μ Ci γ - 32 P ATP、和水组成), 并让反应在室温下进行 1 小时。通过加入 150 μ L 的 12.5%三氯乙酸, 终止 c-Jun 磷酸化。30 分钟后, 在滤板上收获沉淀, 用 50 μ L 闪烁液稀释, 并通过计数器定量。计算

IC₅₀ 值, 其为 c-Jun 磷酸化被减少到对照值的 50%时氨基嘌呤化合物的浓度。

在这个测试中, 某些化合物具有的 IC₅₀ 值范围是 0.001-10 μ M。

p38 α 测试

p38 α 激酶检测在 96 孔板格式中进行, 终体积为 100 μ l。使用 ATP, 终浓度为 340 μ M, 为表观 K_m 的三倍。激酶在稀释缓冲液(20mM HEPES pH7.6、0.1mM EDTA、2.5mM MgCl₂、0.004%(w/v)Triton $\times$ 100、2 μ g/ml 亮肽素、20mM B-甘油磷酸、0.1mM Na₃VO₄、2mM 二硫苏糖醇)中稀释, 并与在底物溶液缓冲液(20mM HEPES pH7.6、50mM NaCl、0.1mM EDTA、2.5mM MgCl₂、0.05%(w/v)Triton $\times$ 100)中稀释的 MBP 预混合, 得到最终检测浓度为 50ng/孔(7.8nM)的 p38 α 和 30 μ g/孔(16 μ M, 2 $\times$ K_m)的 MBP。p38 α /MBP 混合物(85 μ l)被加入到在 100%DMSO 中稀释的氨基嘌呤化合物(5 μ l)中, 得到 DMSO 最终检测浓度 5%(v/v)。让酶、底物、和氨基嘌呤化合物在室温下平衡(equilibrate)大约 15 分钟。通过加入 10 μ l 含 10 $\times$ ATP 的激酶缓冲液(130mM MgCl₂、6mM 二硫苏糖醇、150mM 对硝基苯基磷酸盐、100 μ Ci/ml γ -[³³P]-ATP), 反应开始。在通过三氯乙酸沉淀蛋白前(TCA 终浓度 7.2%), 让反应进行 60 分钟。和 TCA 一起培养 30 分钟后, 使用 Packard Filtermate, 在玻璃微滤 96 孔板(Millipore MAHF CIH60)上收集反应产物。沉淀用磷酸盐缓冲液洗涤, 使用 Packard Topcount-NXT, 通过闪烁计数法, 定量与 MBP 结合的磷酸数量。

Jurkat T 细胞的 IL-2 生成检测

从 American Tissue Culture Collection 购买 Jurkat T 细胞(克隆 E6-1), 并保持在生长培养基中, 生长培养基由包含 2mM L-谷氨酰胺的 RPMI 1640 培养基(Mediatech)加上 10%胎牛血清(Hyclone)和盘尼西林/链霉素组成。所有细胞在 37 $^{\circ}$ C 下 95%空气和 5%CO₂ 中培养。细胞被接种在 200 μ L 培养基中, 密度为每

孔 0.2×10^6 个细胞。氨基嘌呤化合物储备(20mM)在生长培养基中稀释, 并作为 $10 \times$ 浓缩溶液以 $25 \mu\text{L}$ 体积加入到各孔中, 混合, 并和细胞一起预培养 30 分钟。化合物的运载体(二甲基亚砜)在所有样本中保持终浓度为 0.5%。30 分钟后, 细胞用 PMA(佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯; 终浓度 $50 \mu\text{g/mL}$)和 PHA(植物血球凝集素; 终浓度 $2 \mu\text{g/mL}$)活化。加入的 PMA 和 PHA 是用生长培养基制备的 $10 \times$ 浓缩溶液, 而且加入体积为每孔 $25 \mu\text{L}$ 。细胞板被培养 10 小时。细胞通过离心聚成团, 移除培养基并储存在 -20°C 。按照制造商的说明书(Endogen)分析培养基部分, 通过夹心 ELISA 检测 IL-2 的存在。计算 IC_{50} 值, 其为 IL-2 产量被减少到对照值的 50%时氨基嘌呤化合物的浓度。在这个测试中, 某些化合物具有的 IC_{50} 值范围是 $0.01\text{-}10 \mu\text{M}$ 。

大鼠体内 LPS 诱导的 $\text{TNF-}\alpha$ 生成检测

从 Charles River 实验室获得 7 星期大的雄性 CD 大鼠, 在使用前, 让它们适应一星期。在简单的异氟醚麻醉下, 用带 22 号针头的导管, 经皮插入尾侧静脉。在注射 0.05mg/kg LPS(E.Coli 055:BS)前 15 到 180 分钟, 通过经由尾静脉导管进行静脉注射或者口腔管饲, 对大鼠施用氨基嘌呤化合物。导管用 2.5mL/kg 注射生理盐水冲洗。LPS 激发的 90 分钟后, 通过心脏穿刺收集血液。使用肝素锂分离管制备血浆, 并在 -80°C 下冷冻以备分析。使用大鼠特异性 $\text{TNF-}\alpha$ ELISA 试剂盒(Biosource), 测定 $\text{TNF-}\alpha$ 水平。计算 ED_{50} 值, 其为 $\text{TNF-}\alpha$ 生成被减少到对照值的 50%时氨基嘌呤化合物的剂量。在这个测试中, 某些化合物具有的 ED_{50} 值范围是 $1\text{-}30\text{mg/kg}$ 。

AbI LANCE HTRF 酪氨酸激酶检测

在进行检测的前一天, 制备:

- (1) 2mg/ml BSA/ 0.4% Triton $\times 100/50\text{mM}$ HEPES pH7.6(在 4°C 保存);

(2) 链霉亲和素-APC(PerkinElmer Life Sciences CR130-100), 依照说明在 nH_2O 中稀释(在 4°C 保存, 最多 2 星期);

(3) 酪氨酸激酶生物素化多肽底物 2 (Pierce 29914), 在 nH_2O 中稀释(在 4°C 保存);

(4) 氨基嘌呤化合物在 DMSO 中的稀释液。

在进行检测的当天, 制备以下混合物:

(5) 2mM DTT/50mM HEPES pH7.6;

(6) 2mM 星形孢菌素, 供背景对照, 和 DMSO 中 1:3 连续稀释, 供参考对照;

(7) LANCE 在 2mg/ml BSA/0.2%Triton $\times$ 100/50mM HEPES pH7.6 中的混合物, 如下制备: 250nM 链霉亲和素-APC(PerkinElmer Life Sciences CR130-100), 250nM 酪氨酸激酶生物素化多肽底物 2 (Pierce 29914), 和 250ng/ml Eu-抗-酪氨酸磷酸化(PerkinElmer Life Sciences AD0066);

(8) 激酶/检测物的混合物如下制备: 18.7ng/ml AbI(Calbiochem 102555)、5.9mM MgCl_2 、和 58.8%来自(7)的 LANCE 混合物, 用 2mM DTT/50mM HEPES pH7.6 补至终体积;

(9) 含 240 μM ATP 的 2mM DTT/25mM HEPES pH7.4。

向黑色的 384 孔微升板(Corning 3710)中, 加入 2.5 μl /孔的化合物稀释液/DMSO, 和 42.5 μl /孔的激酶/检测物的混合物。板在摇床上培养 5 分钟, 接着在室温下静置孵育 10 分钟。

向板中加入 5 μl /孔 ATP, 板在摇床上孵育 5 分钟, 接着在室温下静置培养 55 分钟。

向板中加入 30 μl /孔 16.7mM EDTA, 板在摇床上孵育至少 2 分钟, 接着

在室温下静置培养 30 分钟。然后通过 Packard Fusion 仪器读(TR-FRET)板。

在这个检测中，某些化合物的 IC_{50} 值范围是 0.01-10 μ M。

对 K562 细胞的 Alamar Blue 检测

慢性髓细胞性白血病细胞 K562 被常规保持在含 10%热灭活的 FBS 和 1% 盘尼西林-链霉素的 RPMI 1640 中。为了进行细胞增殖检测，K562 细胞被接种到 96-孔圆底板中。在接种的同一天，细胞用氨基嘌呤化合物处理。为了进行剂量反应实验，氨基嘌呤化合物的 30mM 溶液被稀释，得到终浓度 30 μ M、3 μ M、0.3 μ M、0.03 μ M、和 0.003 μ M。每孔的 DMSO 终浓度是 0.2%。和氨基嘌呤化合物一起培养 72 小时后，使用 Alamar Blue iss 来确定细胞数量。在这个检测中，某些化合物具有的 IC_{50} 值范围是 0.1-10 μ M。

本文披露的实施方案不局限于实施例披露的具体实施方案的范围，它们只是披露的实施方案的一些方面的说明，任何功能等同的实施方案都被包含在现有的披露内容中。事实上，除了本文显示和描述的那些以外，本文披露的实施方案的各种改进对于本领域中的那些技术人员是显而易见的，而且都涵盖在所附权利要求的范围之内。

许多参考文献被引用，它们的公开内容被全部引入本文作为参考。