[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D473/00
C07D473/32 A61P 19/10
A61P 19/08

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03100932.8

[43] 公开日 2004 年 5 月 12 日

[11] 公开号 CN 1495184A

[22] 申请日 1997.12.19 [21] 申请号 03100932.8
分案原申请号 97107287.6
[30] 优先权
[32] 1996.12.20 [33] DE [31] 19653646.4
[71] 申请人 赫彻斯特股份公司
地址 联邦德国法兰克福
共同申请人 吉尼泰克公司
[72] 发明人 A·派曼 J·克诺尔 V·维纳
G·布里波尔 J·F·格尔维斯特
D·卡尼亚托 T·R·加戴克

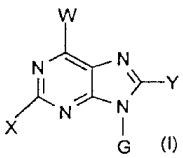
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐晓峰

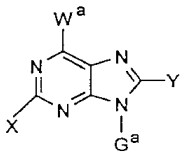
权利要求书 2 页 说明书 71 页

[54] 发明名称 取代的嘌呤衍生物、其制备方法、应用以及含有它们的组合物

[57] 摘要

本发明涉及下式 I 或 Ia 化合物，其生理上可接受的盐和其前药，它们的制备，应用以及含有它们的药物制剂：其中 X、Y、W、W^a、G 和 G^a 具有权利要求书中定义的含义。 式 I 化合物是玻连蛋白受体拮抗剂，可用作例如骨吸收抑制剂并用于治疗骨质疏松症。

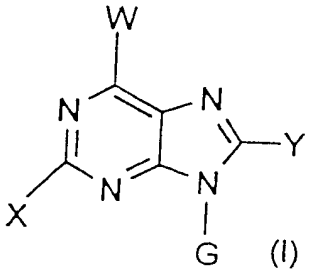

(I)


(Ia)

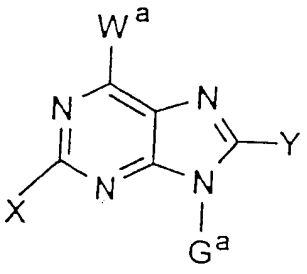
ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 式 I 或 Ia 化合物，以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在，以及生理上可接受的盐和其前药，



(I)



(Ia)

其中

X 是氢、$NR^6R^{6'}$或 $NH\text{-}CO\text{-}R^6$;

Y 是氢;

G 是下式 II 基团

$$-(CR^1R^2)_n\text{-}A\text{-}(CR^1R^2)_m\text{-}(CR^1R^3)_i\text{-}(CR^1R^2)_q\text{-}R^4 \qquad \text{(II)};$$

W 是下式 III 基团

$$-B\text{-}(CR^1R^2)_r\text{-}A'\text{-}(CR^1R^2)_s\text{-}(CR^1R^3)_k\text{-}(CR^1R^2)_t\text{-}D\text{-}E$$

(III);

G^a 是下式 IIa 基团

$$-(CR^1R^2)_r\text{-}A'\text{-}(CR^1R^2)_s\text{-}(CR^1R^3)_k\text{-}(CR^1R^2)_t\text{-}D\text{-}E$$

(IIa);

W^a 是下式 IIIa 基团

$$-B\text{-}(CR^1R^2)_n\text{-}A\text{-}(CR^1R^2)_m\text{-}(CR^1R^3)_i\text{-}(CR^1R^2)_q\text{-}R^4$$

(IIIa);

A、A'各自独立地是直接键、$-C(O)NR^5-$，$-NR^5C(O)-$，或$(C_5\text{-}C_6)$-亚芳基，其中在芳基基团上有 1-2 个碳原子可被 1-2 个氮原子所代替;

R^1、R^2 各自是氢;

R^3 各自独立地是氢、$(C_1\text{-}C_{10})$烃基、$(C_3\text{-}C_{14})$环烷基、$(C_3\text{-}C_{14})$环烷基

-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、$R^6R^{6'}N$-R^7、R^6-C(O)-R^7、$R^6S(O)_2$-$N(R^5)R^7$、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$、$R^6C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})$-C(O)$N(R^5)R^7$或$R^6N(R^{6'})$-C(O)-R^7，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6R^{6'}N$-R^7、R^6-C(O)-R^7、$R^6N(R^{6'})$-C(O)-R^7、R^6或R^6-O-R^7；

R^4是C(O)R^8；

R^5各自独立地是氢或(C_1-C_4)烃基；

R^6、$R^{6'}$各自独立地是氢、(C_1-C_8)烃基、(C_3-C_{12})环烷基、(C_3-C_{12})环烷基-(C_1-C_8)烃基、其中有1-3个碳原子可被选自N、O、S的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分的1-3个碳原子可被选自N、O、S的杂原子代替；

R^7是直接键；

R^8各自独立地是羟基、(C_1-C_4)烃氧基或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃氧基；

B是-O-，-S-，-NR^5-或咪唑；

D是直接键、-NR^6-、-C(O)NR^6-、NR^6-C(O)-或NR^6-C(O)-NR^6；

E是氢、$R^6C(=NR^6)$-NR^6-、$R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-、$R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-NR^6-，或4-11元的单环或多环，芳环或非芳环系的基团，该环系可选择地含有1，2，3或4个选自N、O、S的杂原子，并且可选择性的被R^3、R^5、=O、=S和$R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-基团一、二或三取代；

n是1，2，3或4；

m是0或1；

i是0或1；

q是0或1；

r是0，1，2，3，4或5；

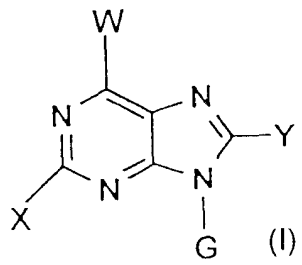
s是0或1；

t是0或1；

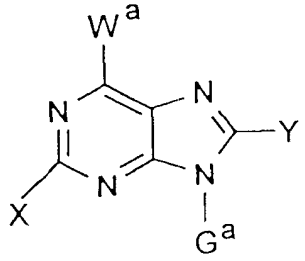
k是0或1。

取代的嘌呤衍生物、其制备方法、应用以及含有它们的组合物

本发明涉及下式 I 或 Ia 化合物，其生理上可接受的盐和其前药，它们的制备，应用以及含有它们的药物制剂：



(I)



(Ia)

其中 X、Y、W、W^a、G 和 G^a 如下文定义。

式 I 化合物是有价值的药物活性化合物，特别是它们是玻连蛋白受体拮抗剂和适合于治疗或预防由于玻连蛋白受体和它们的配体在细胞-细胞或细胞-基质之间作用过程中的相互作用所引起的疾病，或者可以预防、减轻或治疗这些作用的影响。此外，本发明还涉及式 I 化合物和其生理上可接受的盐和含有这些化合物的药物制剂的应用，它们可用于预防性治疗、减轻或治疗至少部分是由不正常量的骨吸收引起的疾病，血管生成或血管平滑肌细胞的增生，或者治疗或预防这些过程所带来的影响。具体地说，式 I 化合物适合于作为，例如作为骨吸收抑制剂、肿瘤生长或肿瘤转移抑制剂和抗感染剂，用于治疗或预防心血管疾病，例如动脉硬化或再狭窄，或者治疗或预防肾病或视网膜病，例如糖尿病引起的视网膜病。

本发明的式 I 或 Ia 化合物可抑制破骨细胞引起的骨吸收。可以用

这些化合物治疗的骨疾病特别是骨质疏松症、高钙血症、骨质减少，例如由转移引起的，牙病，甲状旁腺机能亢进，类风湿关节炎和佩吉特氏病中关节周围的侵蚀。式I化合物还可以用于减轻、避免或治疗由糖皮激素、类固醇或皮质激素治疗引起的或由于缺少性激素引起的骨病。所有这些疾病的特征都是由于骨形成和骨破坏之间的不平衡所造成的骨损失。

人的骨骼经常在经历着一个包括骨吸收和骨形成的动力学更新过程，这个过程被为此目的而特有的各种类型的细胞所控制。骨的形成是基于成骨细胞形成的骨骼基质的沉积，而骨吸收是基于破骨细胞对骨骼基质的破坏。大部分的骨疾病是由于破坏了骨形成和骨破坏之间的平衡所造成的。骨质疏松的特征是骨基质的损失活化的破骨细胞是直径可大到400μm的多核细胞，它可以除去骨基质。活化的破骨细胞附着于骨骼基质表面，而且分泌出蛋白水解酶和酸进入所谓的“封闭区”（“Sealing zone”），该区域位于细胞膜和骨基质之间。酸性环境和蛋白酶引起骨骼的破坏。

研究表明破骨细胞对骨骼的附着可被破骨细胞的细胞表面上的整联蛋白受体控制。整联蛋白是一种受体总科，其中包括血小板上的纤维蛋白原受体 $a_{IIb}\beta_3$ 和玻连蛋白受体 $a_v\beta_3$ 。玻连蛋白受体 $a_v\beta_3$ 是膜糖蛋白，该蛋白表达于很多细胞的表面，例如内皮细胞、血管平滑肌细胞、破骨细胞和肿瘤细胞的表面。表达于破骨细胞膜的玻连蛋白受体 $a_v\beta_3$ 控制其对骨骼的附着和骨吸收，从而造成骨质疏松症。在此情况下，$a_v\beta_3$ 结合于骨基质蛋白质，例如骨质减少、骨唾液蛋白和血小板反应蛋白，它们含有三肽的特征序列Arg-Gly-Asp(或RGD)。

Horton 和他的同事们描述了 RGD 肽和抗玻连蛋白受体抗体（23C6），该抗体可抑制破骨细胞所引起的牙齿破坏和破骨细胞的转移（Horton 等人， Exp. Cell. Res.， 1991,195,368）。Sato 等人在 J. Cell Biol.， 1990,111,1713 中描述了锯鳞血抑肽，一种取自蛇毒的RGD肽，在组织培养中可作为有效的骨吸收抑制剂和作为破骨细胞与骨骼结合的抑制剂。 Fischer 等（ Endocrinology,1993,132,1411 ）指出

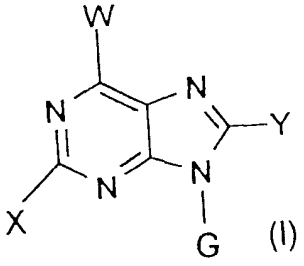
锯鳞血抑肽可抑制大鼠体内的骨吸收。Wayne 等(J. Clin. Invest.,1997,99,2284)证明了玻连蛋白受体拮抗剂对大鼠体内的骨吸收的抑制作用的效率。

人体主动脉血管平滑肌细胞的玻连蛋白受体 a_v β_3 能刺激这些细胞转移到新内膜，最后会导致血管成形术后的动脉硬化和再狭窄（Brown 等，Cardiovascular Res.,1994,28,1815）。

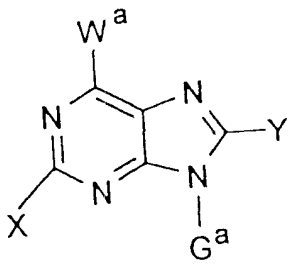
Brook 等 (Cell,1994,79,1157;J. Clin. Invest.,1995,96,1815)和 Mitjans 等（J. Cell Science,1995,108,2825）指出 a_v β_3 或 a_v β_3 拮抗剂的抗体可通过在血管生成期间诱导血管细胞的编程性细胞死亡而引起肿瘤的收缩。Cheresh 等(Science,1995,270,1500)描述了抗 a_v β_3 抗体或 a_v β_3 拮抗剂对大鼠眼睛的 bFGF 诱导的血管生成过程有抑制作用，此性质可用于治疗视网膜疾病。

EP-A-0 528 586 和 EP-A-0 528 587 公开了氨基烃基-或杂环基取代的苯丙氨酸衍生物，WO 95/32710 公开了可作为破骨细胞引起的骨吸收的抑制剂的芳基衍生物，WO 95/28426 描述了 RGD 肽可作为骨吸收、血管生成和再狭窄的抑制剂。WO 96/00574 和 WO 96/26190 描述了苯并二氮杂䓬。它们可作为玻连蛋白受体拮抗剂或整联蛋白受体拮抗剂。WO 96/00730 描述了血纤蛋白原受体拮抗剂模板，特别是连接于带氮 5-元环的苯并二氮杂䓬类，可作为玻连蛋白受体拮抗剂。EP-A-0 531 883 描述了稠合的 5-元杂环，该化合物可抑制结合于血小板的血纤蛋白原。

本发明涉及式 I 或 Ia 化合物，以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在，以及生理上可接受的盐和其前药，



(I)



(Ia)

其中

X是氢、$NR^6R^{6'}$、氟、氯、溴、OR^6、SR^6、羟基-(C_1-C_6)烃基-NH、$(羟基-(C_1-C_6)烃基)_2N$、氨基-(C_1-C_6)烃基-NH、$(氨基-(C_1-C_6)烃基)_2N$、羟基-(C_1-C_6)烃基-O、羟基-(C_1-C_6)烃基-S或$NH-CO-R^6$；

Y是R^6、氟、氯、溴、氰基、$NR^6R^{6'}$、OR^6、SR^6或羟基-(C_1-C_6)烃基-NH；

G是下式II基团

$$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (II);$$

W是下式III基团

$$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (III);$$

G^a是下式IIa基团

$$-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (IIa);$$

W^a是下式IIIa基团

$$-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (IIIa);$$

A、A'各自独立地是直接键、$-C(O)NR^5-$，$-NR^5C(O)-$，$-C(O)-$，$-NR^5-$，-O-，-S-，-SO-，$-SO_2-$，(C_5-C_{14})-亚芳基，其中在芳基基团上有1-5个碳原子可被1-5个杂原子所代替，(C_2-C_4)亚炔基，(C_2-C_4)亚烯基或3-7元饱和或不饱和环的二价基团，所述环含有一或二个杂原子如氮、硫或氧并可被基团=O、=S或R^3一或二取代；

R^1、R^2各自独立地是氢、氟、氯、氰基、硝基、(C_1-C_{10})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、R^6-O-R^7、$R^6-S(O)_p-R^7$或$R^6R^{6'}N-R^7$；

R^3各自独立地是氢、氟、氯、氰基、硝基、(C_1-C_{18})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、R^6-O-R^7、$R^6R^{6'}$N-R^7、R^6-C(O)-O-R^7、R^6-C(O)-R^7、R^6-OC(O)-R^7、$R^6N(R^{6'})$-C(O)O-R^7、$R^6S(O)_p$-$N(R^5)R^7$、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$、$R^6C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})$-$C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})S(O)_pN(R^5)R^7$、$R^6S(O)_pR^7$、$R^6SC(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})$-C(O)-$R^7$或$R^6N(R^{6'})$-$S(O)_pR^7$，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6R^{6'}$N-R^7、硝基、R^6-OC(O)-R^7、R^6-C(O)-R^7、$R^6N(R^{6'})$-C(O)-R^7、$R^6N(R^{6'})$-$S(O)_pR^7$、R^6或R^6-O-R^7；

R^4是C(O)R^8、C(S)R^8、$S(O)_pR^8$、P(O)$R^8R^{8'}$或4-8元饱和或不饱和杂环的基团，该杂环基团含有1，2，3或4个选自N、O、S的杂原子，例如四唑基、咪唑基、吡唑基、 唑基、噻二唑基；

R^5各自独立地是氢、(C_1-C_{10})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基；

R^6、$R^{6'}$各自独立地是氢、(C_1-C_{18})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、其中有1-5个碳原子可被例如N、O、S的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分的1-5个碳原子可被例如N、O、S的杂原子代替，或者是R^6和$R^{6'}$与它们所连接的原子一起形成环系，特别是形成4-8元的环系，该环系还可选择地含有另外的1、2或3个选自N、O、S的杂原子，并且可以是饱和或不饱和的，尤其是饱和的，例如吗啉、硫吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷；

R^7各自独立地是(C_1-C_4)亚烃基或是直接键；

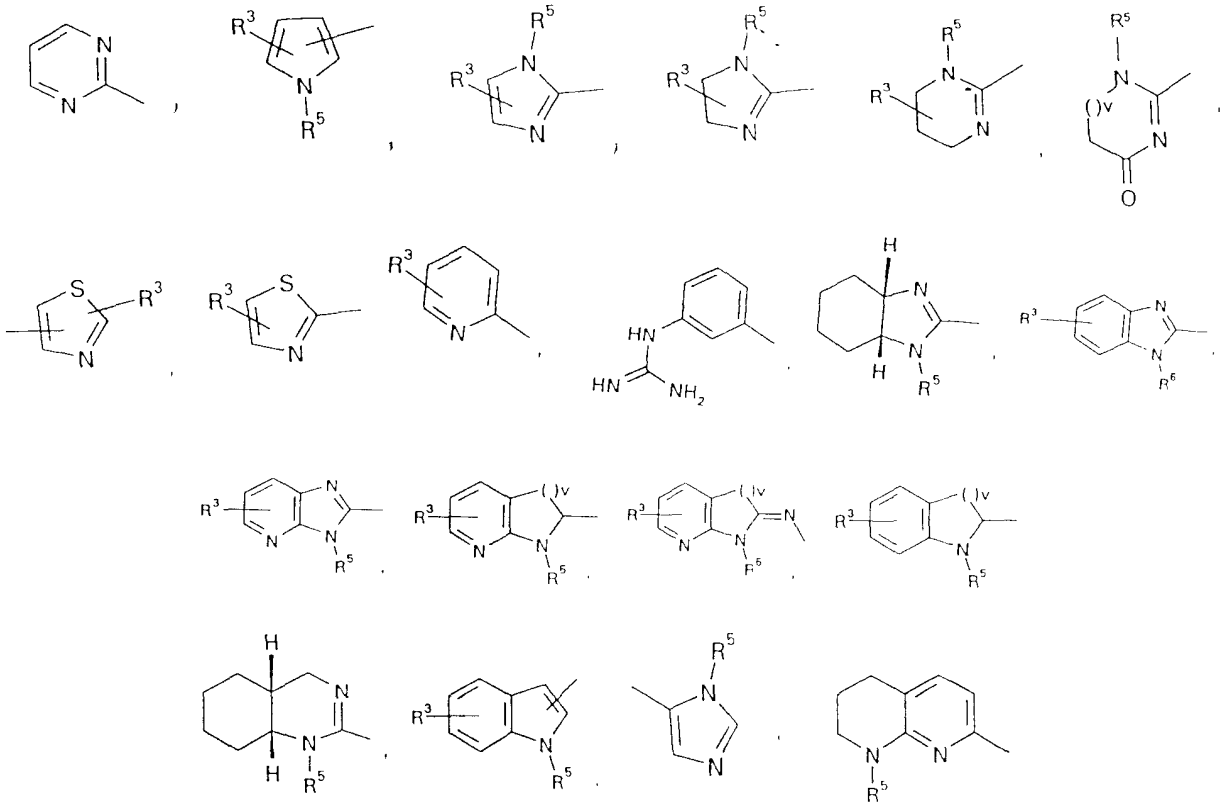
R^8、$R^{8'}$各自独立地是羟基、(C_1-C_8)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳氧基、(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_8)烃氧基、$NR^6R^{6'}$、(二((C_1-C_8)烃基)氨基)羰基甲氧基、(二((C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基)氨基)羰基甲氧基、(C_5-C_{14})-芳基-氨基、氨基酸的基团、N-((C_1-C_4)烃基)哌

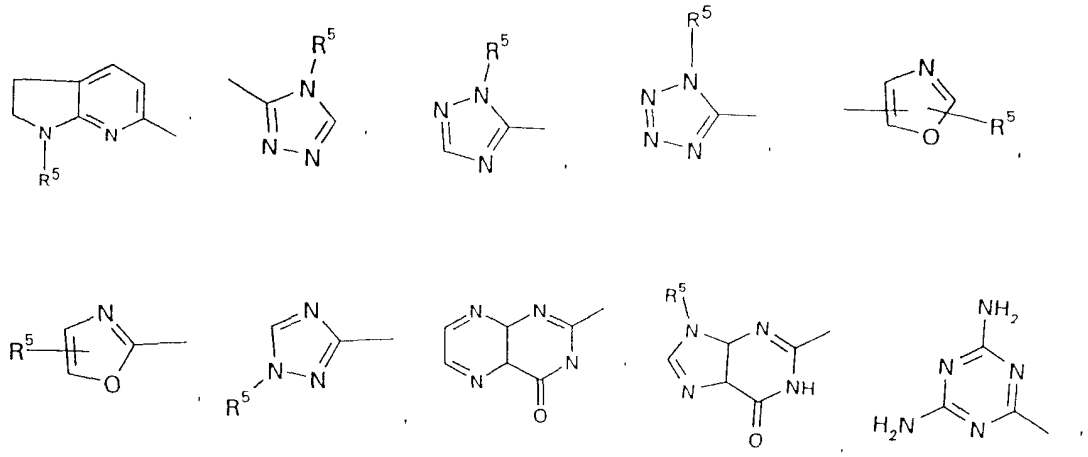
啶-4-基氧基、2-甲基磺酰基乙氧基、1,3-噻唑-2-基甲氧基、3-吡啶甲氧基、2-（二((C1-C4)烃基)氨基）乙氧基或基团 $Q^-(CH_3)_3N^+-CH_2-CH_2-O-$,其中 Q^-是生理上可接受的阴离子;

B 是-O-, -S-, $-NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)NR^5-$, 直接键或 3-7 元饱和或不饱和环的二价基团, 该环可含有一或二个杂原子, 如氮、硫或氧, 并且可由=O 、=S 和 R^3 一或二取代;

D 是直接键、$-NR^6-$、$-C(O)NR^6-$、$NR^6-C(O)-$、$-S(O)_u-NR^6-$、$-NR^6-C(O)NR^6$ 、$-NR^6-C(S)NR^6-$、$-NR^6-S(O)_u-NR^6$ 、$-NR^6-C(O)O-$、$-NR^6-N=CR^6$ 、$-NR^6S(O)_u-$、$-(C_5-C_{14})$-芳基-CO-、$-(C_5-C_{14})$-芳基-$S(O)_u-$、$-N=CR^6-$、$-R^6C=N-$或$-R^6C=N-NR^6-$, 其中用 D 表示的二价基团通过右侧的游离键键连于基团 E;

E 是氢、$R^6C(=NR^6)-NR^6-$、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-NR^6-$, 或 4-11 元的单环或多环、芳环或非芳环系的基团, 该环系可选择地含有 1 、2 、3 或 4 个选自 N 、O 、S 的杂原子, 并且可选择性的被 R^3 、R^5 、=O 、=S 和 $R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$基团一、二或三取代, 例如是下述基团:





n是0，1，2，3，4或5；

m是0，1，2，3，4或5；

i是0或1；

p各自独立地是0，1或2；

q是0，1或2；

r是0，1，2，3，4，5或6；

s是0，1，2，3，4，或5；

t是0，1，2，3，4，或5；

k是0或1；

u是1或2；

v是0，1，2或3；

其中，也可以用3-脱氮嘌呤结构、7-脱氮嘌呤结构或7-脱氮-8-氮杂嘌呤结构代替式I和Ia中的嘌呤结构。

在式I和Ia化合物中，所有的基团和系数可以出现多次，例如，出现于G和W基团中的基团R^1、R^2和R^3，以及基团R^5、R^6、$R^{6'}$、R^7和出现在其中的系数，而且这里所用的所有其它基团和系数可以是相互独立的，并且具有所指出的定义。它们可以是相同或不同的。同样，杂环中的杂原子或基团中相互独立地出现几次的取代基具有所指出的定义，并且可以相同或不同。

取代基中的烃基基团可以是直链或支链的，饱和的或一或多元不

饱和的。如果它们带有取代基或者它们是作为其它基团的取代基出现时都是如此，例如，在烃氧基、烃氧羰基或芳烷基基团中。这同样适用于二价亚烃基基团。

适当的(C_1-C_{18})烃基基团是：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十六烷基、十八烷基、这些基团的n-异构体、异丙基、异丁基、异戊基、新戊基、异己基、3-甲基戊基、2,3,4-三甲基己基、仲丁基、叔丁基、叔戊基。优选的烃基基团是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

不饱和的烃基基团是例如，烯基基团如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基或3-甲基-2-丁烯基，炔基基团如乙炔基、1-丙炔基或炔丙基。亚烯基和亚炔基基团可以是直链或支链的，亚烯基基团的实例是亚乙烯基或亚丙烯基，亚炔基基团的实例是亚乙炔基或亚丙炔基。

环烷基基团可以是单环、双环或三环的。单环的环烷基基团特别是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，还有例如环壬基、环癸基、环十一碳烷基、环十二碳烷基或环十四碳烷基，所有这些均可以是被例如(C_1-C_4)烃基取代。取代的环烷基的实例可以是4-甲基环己基和2,3-二甲基环戊基。

二环和三环的环烷基基团可以是未取代的或在任何需要的适当的位置上被一个或多个氧代基团和/或一个或多个相同或不同的(C_1-C_4)烃基所取代，例如甲基或异丙基，优选甲基基团。二环和三环基团的游离键可在分子的任何需要的位置；因此，该基团可通过桥头原子或桥上的某原子键连。游离键也可以在任何所需的立体化学位置，例如在外（exo）-或内（endo）-的位置上。

双环系统母体结构的实例是降冰片烷（=双环[2.2.1]庚烷），双环[2.2.2]辛烷和双环[3.2.1]辛烷。被氧代基团取代的系统的实例是樟脑（=1,7,7-三甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷）。

三环系统母体结构的实例是扭烷（=三环[4.4.0.$0^{3,8}$]癸烷），金刚烷（三环[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷），降金刚烷（三环[3.3.1.$0^{3,7}$]壬烷），三环[2.2.1.$0^{2,6}$]

庚烷，三环[5.3.2.$0^{4,9}$]十二碳烷，三环[5.4.0.$0^{2,9}$]十一碳烷，或三环[5.5.1.$0^{3,11}$]十三碳烷。

(C_5-C_{14})芳基包括杂环的(C_5-C_{14})芳基，其中的环碳原子被例如氮、氧或硫的杂原子所代替，以及碳环的(C_6 -C_{14})芳基基团。碳环芳基基团的实例是苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基，其中1-萘基、2-萘基，特别是苯基是优选的。芳基基团，特别是苯基基团可以是被相同或不同的选自下述的基团一取代或多取代，优选一、二或三取代：(C_1-C_8)烃基，特别是(C_1-C_4)烃基，(C_1-C_8)烃氧基，特别是(C_1-C_4)烃氧基，卤素，特别是氟、氯和溴，硝基，氨基，三氟甲基，羟基，亚甲基二氧基，氰基，羟基羰基，氨基羰基，(C_1-C_4)烃氧羰基，苯基，苯氧基，苄基，苄氧基，$(R^9O)_2P(O)$-，$(R^9O)_2P(O)$-O-或四唑基，其中R^9是氢、(C_1-C_{10})烃基、(C_6-C_{14})芳基或(C_6-C_{14})芳基-(C_1-C_8)烃基。这些可同样地应用于亚芳基基团。

在一取代的苯基基团中，取代基可位于2-，3-或4-位，3-和4-位是优选的。如果苯基是二取代的，就彼此基团而言，取代基可位于1,2-、1,3-或1,4-，相对于连接位置，取代基可位于2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-的位置。优选的，在二取代苯基基团中，相对于连接位置而言，二个取代基的位置在3-和4-位。

芳基或亚芳基基团还可以是单环或多环的芳环系统，其中有1,2,3,4或5个环碳原子可被杂原子代替，例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、 唑基、异唑基、噻唑基、异噻唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、2，3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、β-咔啉基，或这些基团的苯并稠合、环戊基稠合、环己基稠合或环庚基稠合的衍生物。这些杂环可被上述碳环芳基系统所述的相同取代基所取代。

在这些芳基基团或相应的亚芳基基团系列中，优选的是含有1，2或3个选自N、O、S的杂原子的单环或双环芳环系统，它们可以是未取代的，或是被1、2或3个选自下述的取代基所取代的：(C_1-C_6)

烃基、(C_1-C_6)烃氧基、氟、氯、硝基、氨基、三氟甲基、羟基、(C_1-C_4)烃氧羰基、苯基、苯氧基、苄氧基或苄基。

其中特别优选的是含有1-3个选自N、O、S的杂原子的5-10元单环或双环芳环系统,其可被1-2个选自下述的取代基所取代的:(C_1-C_4)烃基、(C_1-C_4)烃氧基、苯基、苯氧基、苄基和苄氧基。

饱和或未饱和的环系,特别是含有1或2个例如氮、硫或氧的杂原子和选择性地被=O、=S或R^3取代的3-7元饱和或未饱和的环系的实例是环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、四氢吡喃、1,4-二氧杂环己烷、吗啉、硫吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、二氢异 唑、四氢异 唑、1,3-二氧戊环、1,2-二硫戊环、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、2,3-二氢噻吩、2,5-二氢噻吩、2-咪唑啉、3-咪唑啉、4-咪唑啉、2- 唑啉、3- 唑啉、4- 唑啉、2-噻唑啉、3-噻唑啉、4-噻唑啉、噻唑烷、α-噻喃、α-吡喃或γ-吡喃。

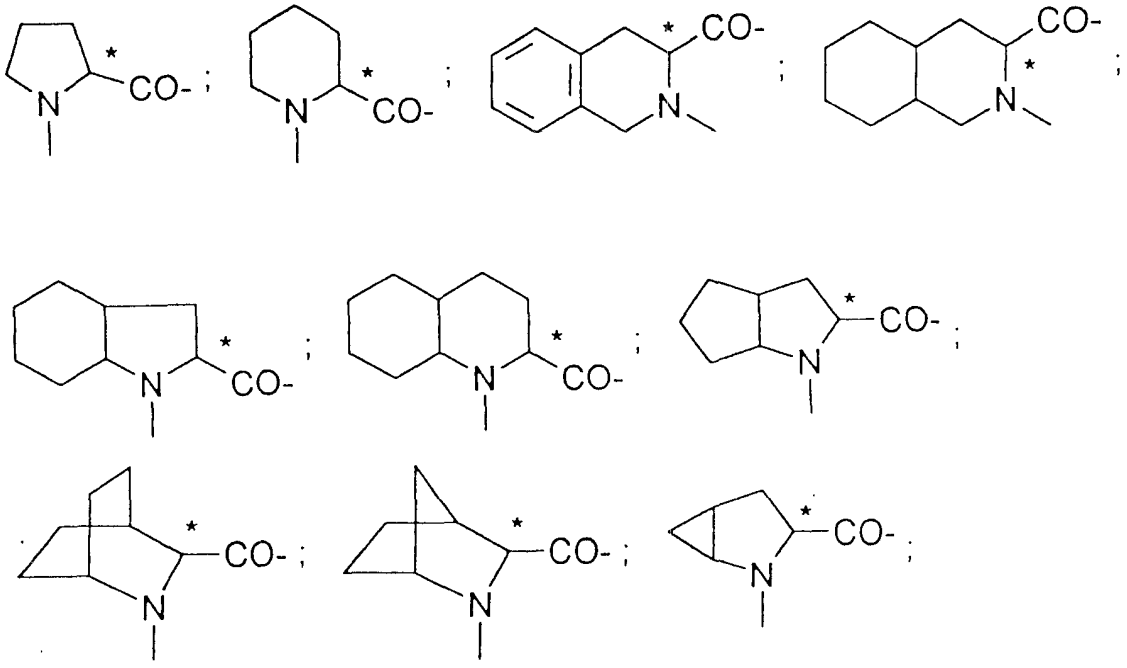
R^8和/或$R^{8'}$表示的氨基酸基团如同肽化学中常用的一样,通常是由氨基酸的氨基上除去氢原子而得到的。然后氨基酸基团通过通常如此得到的氨基基团上的游离键连接于CO-R^8基团的CO基团。氨基酸可以是天然的或非天然的氨基酸,优选α-氨基酸。氨基酸可有不同的立体化学形式,如D-或L-氨基酸,以及均相的立体化学形式或立体异构体的混合物形式。可以提及的氨基酸例如是(参见Houben-Weyl,Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Vol.XV/1和2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

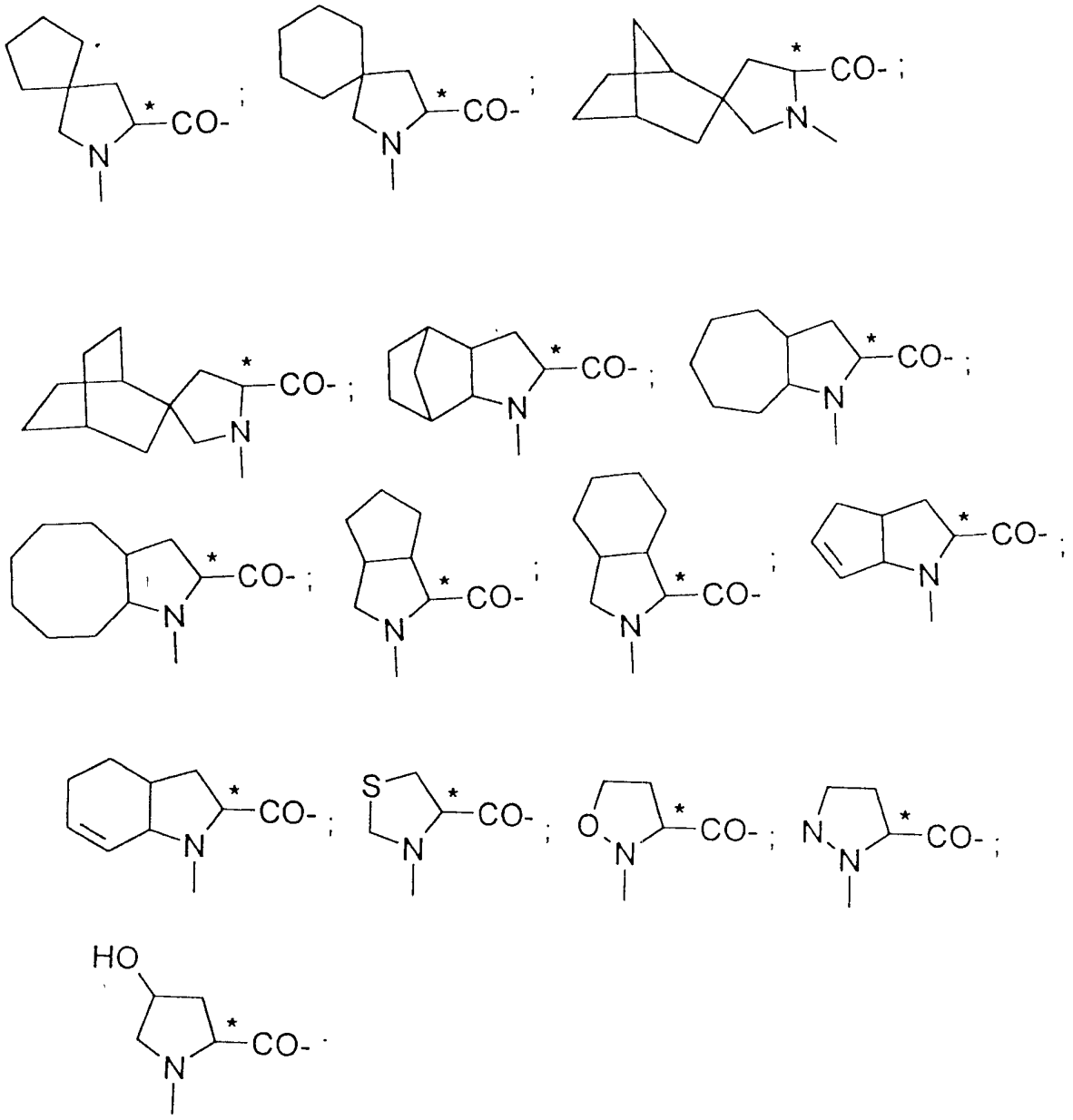
Aad, Abu, γAbu, ABz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, ßAla, ΔAla, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, ßLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, ßThi, Thr,

Thy,Thx,Tia,Tle,Tly,Trp,Trta,Tyr,Val,叔丁基甘氨酸（Tbg）,新戊基甘氨酸（Npg）,环己基甘氨酸（Chg）,环己基丙氨酸（Cha）,2-噻吩基丙氨酸（Thia）,2，2-二苯基氨基乙酸,2-（对甲苯基）-2-苯基氨基乙酸,2-（对氯苯基）-2-苯基氨基乙酸;

另外还有:

吡咯烷-2-羧酸; 哌啶-2-羧酸; 1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸; 十氢异喹啉-3-羧酸; 八氢吲哚-2-羧酸; 十氢喹啉-2-羧酸; 八氢环戊烷并[b]吡咯-2-羧酸; 2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-羧酸; 2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-羧酸; 2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸; 2-氮杂螺[4.4]壬烷-3-羧酸; 2-氮杂螺[4.5]癸烷-3-羧酸; 螺（双环[2.2.1]庚烷）-2,3-吡咯烷-5-羧酸; 螺（双环[2.2.2]辛烷）-2,3-吡咯烷-5-羧酸; 2-氮杂三环[4.3.0.$1^{6,9}$]癸烷）-3-羧酸; 十氢环庚烷并[b]吡咯-2-羧酸; 十氢环辛烷并[c]吡咯-2-羧酸; 八氢环戊烷并[c]吡咯-2-羧酸; 八氢异吲哚-1-羧酸; 2,3,3a,4,,6a-六氢环戊烷并[b]吡咯-2-羧酸; 2,3,3a,4,5,7a-六氢吲哚-2-羧酸; 四氢噻唑-4-羧酸; 异 唑烷-3-羧酸; 吡唑烷-3-羧酸; 羟基吡咯烷-2-羧酸; 所有这些都可以被选择地取代（见下式）:





上述杂环的基团基于下述公开，例如 US-A-4,344,949； US-A-4,347,847； US-A-4,350,704； EP-A 29,488； EP-A 31,741； EP-A 46,953； EP-A 49,605； EP-A 49,658； EP-A 50,800； EP-A 51,020； EP-A 52,870； EP-A 79,022； EP-A 84,164； EP-A

89,637； EP-A 90,341； EP-A 90,362； EP-A 105,102； EP-A 109,020； EP-A 111,873； EP-A 271,865 和 EP-A 344,682。

另外，氨基酸可以其酯或酰胺的形式存在，例如其甲酯、乙酯、异丙酯、异丁酯、叔丁酯、苄基酯、未取代的酰胺、甲酰胺、乙酰胺、氨基脲或ω-氨基-（C_2-C_8）-烃基酰胺。

氨基酸的官能基可以保护起来。适当的保护基例如氨基甲酸乙酯保护基团，羧基保护基团和侧链保护基团描述在 Hubbuch， Kontakte (Merck)1979,No.3,p14-23 ，和 Büllesbach, Kontakte (Merck)1980,No.1,p23-35。下面应特别提及的是： Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO_2), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, 叔丁基,OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt。

本发明的式 I 和 Ia 化合物可以 E/Z 异构体的形式存在。本发明涉及纯的 E 异构体和纯的 Z 异构体以及以各种比例存在的 E/Z 异构体混合物。式 I 和 Ia 化合物可含有光学活性的碳原子，它们各自独立地具有 R-或 S-构型。它们可以纯的对映异构体或纯的非对映体的形式存在，或以对映异构体混合物的形式存在，例如，以外消旋体的形式，或非对映体的混合物的形式存在。本发明涉及纯对映异构体和各种比例的对映异构体混合物，非对映体和各种比例的非对映体混合物两种情况。非对映体，包括 E/Z 异构体，可以分离成为单一的异构体，例如通过色谱法分离。外消旋体可通过例如手性相色谱法或拆分的方法分离成为两种对映异构体。如果存在可移动的氢原子，则本发明还包括式 I 和 Ia 化合物所有的互变异构体。

式 I 和 Ia 化合物生理上可接受的盐特别是指可药用的或无毒、生理上可利用的盐。

含有酸性基团如羧基的式 I 和 Ia 化合物的这种盐可以是碱金属盐或碱土金属盐，例如钠盐钾盐、镁盐和钙盐，也可以是与生理上可接受的季铵离子形成的盐和与铵和生理上可接受的有机胺形成的酸加成盐，例如与三乙胺、乙醇胺或三（2-羟基乙基）胺形成的盐。

含有碱性基团如一个或多个氨基、脒基或胍基的式 I 和 Ia 化合物可与无机酸或有机羧酸和磺酸形成酸加成盐，所述无机酸包括盐酸、硫酸或磷酸，所述有机羧酸和磺酸包括乙酸、柠檬酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。

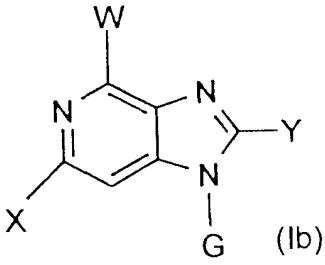
当 R^8 和/或 $R^{8'}$ 为 2-三甲基铵-乙氧基基团时，则式 I 和 Ia 化合物上带有的生理上可接受的阴离子 Q^- 是一价阴离子或是平衡价的多价无毒、生理上可利用的，特别是药学上可利用的无机或有机酸阴离子，例如一种上述适合于形成酸加成盐的阴离子或平衡价的阴离子。因此，Q^- 可以是选自下述一组基团的阴离子（或平衡阴离子）之一：氯、硫酸根、磷酸根、乙酸根、柠檬酸根、苯甲酸根、马来酸根、富马酸根、酒石酸根、甲磺酸根和对甲苯磺酸根。

对本领域熟练技术人员而言，可由式 I 和 Ia 化合物用常规方法得到这些盐，例如在溶剂或分散剂中使式 I 和 Ia 化合物与有机或无机酸或碱结合，或者由其它的盐通过阳离子交换或阴离子交换而得到。本发明也包括式 I 和 Ia 化合物所有的盐，其中由于生理上可接受的能力低，所述盐不能直接用作药物，只适合用作对式 I 和 Ia 化合物进行其它化学修饰时的中间体或用作制备生理上可接受盐的原料。

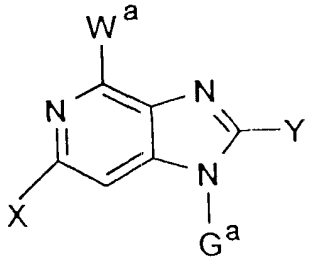
而且，本发明还包括式 I 和 Ia 化合物所有的溶剂化物，例如水合物或与醇的加成物，也包括式 I 和 Ia 化合物的衍生物，例如其作用和式 I 和 Ia 化合物类似的酯、前药和代谢物。本发明还特别涉及在生理条件下可转化成式 I 和 Ia 化合物的式 I 和 Ia 化合物的前药。适当的式 I 和 Ia 化合物的前药，即，以所需的方式具有改进的性能的式 I 和 Ia 化合物经过化学修饰的衍生物是本领域熟练技术人员已知的。例如，关于前药的详细资料可参见文献：Fleisher 等人,Advanced Drug Delivery Reviews,19(1996),115-130；Design of Prodrugs,H.Bundgaard,Elsevier 编辑,1985；H.Bundgaard,Drugs of the Future,16(1991),443；Saulnier 等人,Bioorg. Med. Chem. Lett.,4(1994),1985；Safadi,Pharmaceutical Res.,10(1993),1350。式 I 和 Ia 化合物的适当前药特别是指酸基团如羧酸基团，特别是表示为

R^4的COOH基团的酯的前药，也可以是可酰化的含氮基团（如氨基、脒基或胍基，特别是E基团所表示的-$R^6C(=NR^6)-NR^{6'}$-、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)$-、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-NR^6$-基团和4-11元的单环或多环，芳族或非芳族环系）的酰基前药和氨基甲酸酯前药。对于酰基前药和氨基甲酸酯前药而言，位于这些基团的氮原子上的氢原子可被酰基基团或氨基甲酸酯基团取代一次或多次（如二次）。对于酰基前药和氨基甲酸酯前药而言，适当的酰基基团和氨基甲酸酯基团是例如-R^6CO和-R^6OCO，其中的R^6如上述定义，即是氢，(C_1-C_{18})烃基，(C_3-C_{14})环烷基，(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基，其中有1-5个碳原子可被例如N、O、S的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分有1-5个碳原子可被例如N、O、S的杂原子代替，与单独情况下的取代基定义结合而导致不稳定化合物，例如形成不稳定的游离氨基甲酸时的情况是不适当的。这些前药可按本领域熟练技术人员所熟悉的制备酰胺和氨基甲酸酯的常规方法制备。

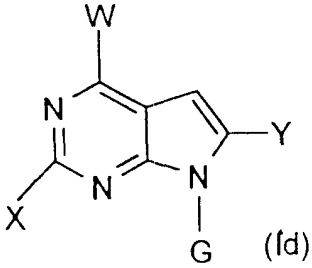
本发明不限于具有嘌呤母体结构的式I和Ia化合物，而且还包括在式I和Ia化合物中以3-脱氮嘌呤结构、7-脱氮嘌呤结构或7-脱氮-8-氮杂嘌呤结构代替式I和Ia中的嘌呤结构的那些化合物，即下面的式Ib和Ic，Id和Ie，以及If和Ig化合物：



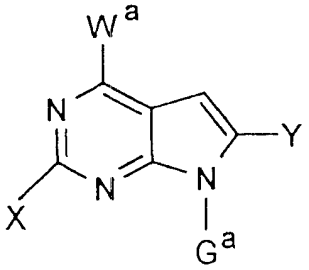
(Ib)



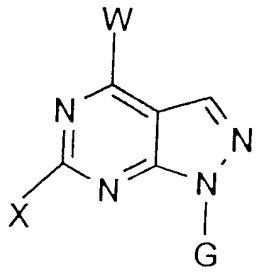
(Ic)

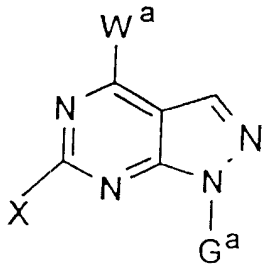


(Id)



(Ie)


(If)


(Ig)

所有上文和下文中详细描述式 I 和 Ia 化合物的内容均可相应的应用于式 Ib 和 Ic， Id 和 Ie， If 和 Ig 化合物。除非另有说明，在讨论式 I 和 Ia 化合物时也包括了式 Ib 和 Ic， Id 和 Ie，以及 If 和 Ig 的脱氮和脱氮-氮杂类似物。优选的本发明化合物确实是式 I 和 Ia 嘌呤结构的化合物，其中的氮原子在 3-和 7-位， Y 基团所连接的碳原子在 8-位。

式 I 和 Ia 化合物中，优选的 X 是氢、$NR^6R^{6'}$、羟基-(C_1-C_6)烃基或 $NH-CO-R^6$，特别优选氢、$NR^6R^{6'}$或 $NH-CO-R^6$，更优选氢和 NH_2；优选的 Y 是氢；优选的 R^4 是 $C(O)R^8$；优选的式 I 和 Ia 化合物是 R^3 是 $R^6R^{6'}N-R^7$ 、 $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 、 $R^6S(O)_p-N(R^5)R^7$ 、 $R^6C(O)N(R^5)R^7$ 或 $R^6N(R^{6'})-C(O)N(R^5)R^7$，其中 p 是 1 或 2，特别是其中 R^3 是 $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 或 $R^6S(O)_p-N(R^5)R^7$（其中 p 是 1 或 2）的化合物；特别优选的化合物是其中的亲脂基团包含在 R^3 基团中的化合物，例如基团 $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 中的 R^6 和/或 $R^{6'}$是诸如(C_4-C_{14})烃基，(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃基如苄基，(C_5-C_{14})环烷基或(C_5-C_{14})环烷基-(C_1-C_4)烃基，优选的环烷基基团特别是 1-金刚烷基和 2-金刚烷基。

本发明优选的一组化合物是由下述以其所有的立体异构体和任何比例的混合物形式存在的式 I 和 Ia 化合物，以及生理可接受盐组成的，其中：

X 是氢、 NH_2 、 OH 或 $NH-CO-R^6$ ；

Y 是氢；

G 是下式 II 基团

$$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (II);$$

W 是下式 III 基团

$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E$ (III);

G^a 是下式 IIa 基团

$-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E$ (IIa);

W^a 是下式 IIIa 基团

$-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4$ (IIIa);

A,A'各自独立地是直接键、$-C(O)NR^5-$, $-NR^5C(O)-$, $-C(O)-$, $-NR^5-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, (C_5-C_{14})-亚芳基，其中在芳基基团上可能有 1-5 个碳原子可被 1-5 个杂原子所代替，(C_2-C_4)亚炔基或(C_2-C_4)亚烯基；或二价的 3-7-元饱和或不饱和环，其中含有 1 或 2 个例如氮、硫或氧的杂原子，并且可以是被=S、=O 或 R^3 一或二取代的；

R^1,R^2 各自独立地是氢、氟、氯、氰基、硝基、(C_1-C_{10})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{12})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、R^6-O-R^7、$R^6-S(O)_p-R^7$ 或 $R^6R^{6'}N-R^7$；

R^3 各自独立地是氢、氟、氯、氰基、硝基、(C_1-C_{14})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、R^6-O-R^7、$R^6S(O)_nR^7$、$R^6R^{6'}N-R^7$、$R^6CO_2R^7$、R^6COR^7、$R^6OC(O)OR^7$、$R^6N(R^5)C(O)OR^7$、$R^6S(O)_p-N(R^5)R^7$、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$、$R^6C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^5)-C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^5)S(O)_pN(R^5)R^7$、$R^6S(O)_pR^7$、$R^6SC(O)N(R^5)R^7$、$R^6C(O)R^6$、$R^6N(R^5)-C(O)-R^7$ 或 $R^6N(R^5)-S(O)_pR^7$，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6N(R^5)R^7$、$R^6R^{6'}N-R^7$、硝基、$R^6O(C)OR^7$、$R^6C(O)R^7$、$R^6N(R^5)C(O)R^7$、$R^6N(R^5)S(O)_pR^7$、R^6 或 R^6-O-R^7；

R^4 是 $C(O)R^8$ 、 $C(S)R^8$ 、 $S(O)_p R^8$ 、 $POR^8 R^{8'}$ 、L 或 D 氨基酸或 4-8 元饱和或不饱和杂环的基团，该杂环基含有 1，2，3，或 4 个选自 N、O、S 的杂原子，例如四唑基、咪唑基、吡唑基、 唑基、噻二唑基；

R^5 是氢、(C_1-C_{10})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基；

R^6、$R^{6'}$ 各自独立地是氢、(C_1-C_8)烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、其中有 1-5 个碳原子可被杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分有 1-5 个碳原子可被杂原子代替，或者是 R^6 和 $R^{6'}$ 与它们所连接的原子一起形成环系，该环系还可选择地有另外的选自 N、O、S 的杂原子，例如吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷；

R^7 各自独立地是(C_1-C_4)亚烃基或是直接键；

R^8、$R^{8'}$ 各自独立地是羟基、(C_1-C_8)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳氧基、(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_8)烃氧基、$NR^6 R^{6'}$、二(C_1-C_8)烃基氨基羰基甲氧基、(C_5-C_{14})-芳基-二(C_1-C_8)烃基氨基羰基甲氧基、(C_5-C_{14})-芳基-氨基或 L 或 D 氨基酸；

B 是-O-，-S-，$-NR^5-$，$-NR^5-C(O)-$，$-C(O)NR^5-$，直接键或 3-7 元饱和或不饱和环的二价基团，该环可含有一或 2 个例如氮、硫或氧的杂原子，并且可由=O、=S 和 R^3 一或二取代；

D 是直接键、$-NR^6-$、$-C(O)NR^6-$、$-NR^6-C(O)-$、$-S(O)_2-NR^6-$、$-NR^6-C(O)NR^6$、$-NR^6-C(S)NR^6-$、$-NR^6-S(O)_u-NR^6-$、$-NR^6-C(O)O-$、$-NR^6-N=CR^6-$、$-NR^6 S(O)_u-$、$-(C_5-C_{14})$-芳基-CO-、$-(C_5-C_{14})$-芳基-$S(O)_u-$、$-N=CR^6-$、$-R^6 C=N-$或$-R^6 C=N-NR^6-$；

E 是氢、$R^6 C(=NR^6)-NR^6-$、$R^6 R^{6'} N-C(=NR^6)-$、$R^6 R^{6'} N-C(=NR^6)-NR^6-$，或 4-11 元的单环或多环，芳环或非芳环系的基团，该环系选择地含有 1-4 个选自 N、O、S 的杂原子，并且可选择性的被 R^3、R^5、=O、=S 和 $R^6 R^{6'} N-C(=NR^6)-$ 基团一、二或三取代；

例如在上面的E定义中用它们的结构式表示的基团。

n是0，1，2，3，4或5；

m是0，1，2，3，4或5；

i是0或1；

p各自独立地是0，1或2；

q各自独立地是0，1或2；

r是0，1，2，3，4，5或6；

s是0，1，2，3，4或5；

t是0，1，2，3，4或5；

k是0或1；

u是1或2；

上述E基团定义中的v是0，1，2或3；

在这组优选的化合物中，具有3-脱氮嘌呤结构、7-脱氮嘌呤结构或7-脱氮-8-氮杂嘌呤结构的类似物不包括在内。

进一步优选的化合物是由以及其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在的式I或Ia化合物，以及其生理上可接受的盐和其前药组成的，其中：

X是氢、$NR^6R^{6'}$、羟基-(C_1-C_6)烃基-NH或NH-CO-R^6；

Y是氢；

G是下式II基团

$$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (II);$$

W是下式III基团

$$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (III);$$

G^a是下式IIa基团

$$-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (IIa);$$

W^a是下式IIIa基团

$-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4$ (IIIa);

A、A'各自独立地是直接键、$-C(O)NR^5-$，$-NR^5C(O)-$，$-C(O)-$，$-NR^5-$，-O-，-S-，-SO-，$-SO_2-$，(C_5-C_{14})-亚芳基，其中在芳基基团上可能有1-3个碳原子可被选自O、N、S的杂原子所代替，(C_2-C_4)亚炔基或(C_2-C_4)亚烯基；

R^1、R^2各自独立地是氢、氟、氯基、(C_1-C_4)烃基、(C_5-C_6)-芳基、(C_5-C_6)-芳基-(C_1-C_4)烃基、R^6-O-R^7或$R^6R^{6'}N-R^7$；

R^3各自独立地是氢、(C_1-C_{18})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、$R^6R^{6'}N-R^7$、$R^6C(O)R^7$、$R^6S(O)_pN(R^5)R^7$、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$、$R^6C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})-C(O)N(R^5)R^7$、$R^6N(R^{6'})S(O)_pN(R^5)R^7$或$R^6N(R^{6'})-C(O)-R^7$，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6R^{6'}N-R^7$、硝基、$R^6O(C)OR^7$、$R^6C(O)R^7$、$R^6N(R^{6'})C(O)R^7$、$R^6N(R^{6'})S(O)_pR^7$、R^6或R^6-O-R^7；

R^4是$C(O)R^8$；

R^5各自独立地是氢或(C_1-C_4)烃基；

R^6、$R^{6'}$各自独立地是氢、(C_1-C_{18})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、其中有1-3个碳原子可被1-3个选自N、S、O的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分有1-3个碳原子可被1-3个选自N、S、O的杂原子代替，或者是R^6和$R^{6'}$与它们所连接的原子一起形成环系，该环系还可选择地有另外的选自N、O、S的杂原子，例如吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷；

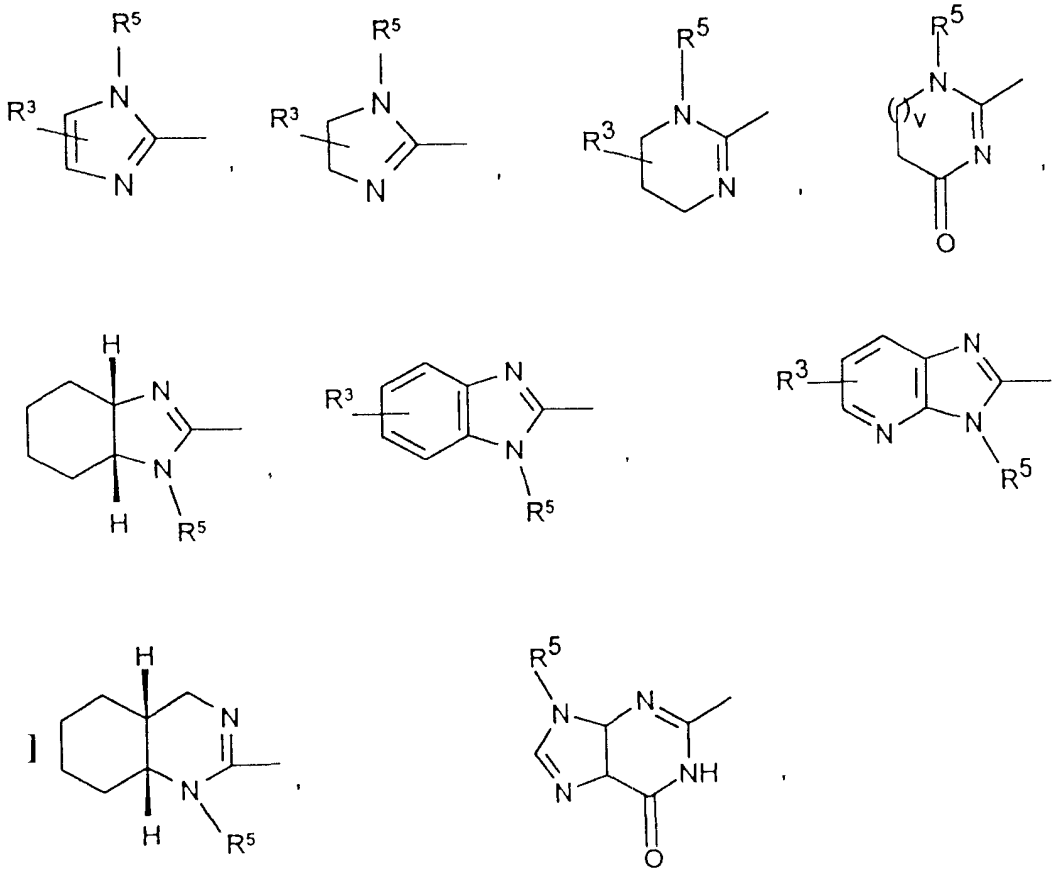
R^7各自独立地是(C_1-C_2)亚烃基或是直接键；

R^8各自独立地是羟基、(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳氧基、(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基或氨基酸的基团

B 是-O-, -S-, $-NR^5-$, 直接键或 3-7 元饱和或不饱和环的二价基团, 该环可含有一或二个例如氮、硫或氧的杂原子, 并且可由=O 、=S 和 R^3 一或二取代;

D 是直接键、$-NR^6-$、$-C(O)NR^6-$、$-NR^6-C(O)-$、$-NR^6-C(O)NR^6$ 、$-NR^6-C(O)O-$、$-NR^6-N=CR^6$ 、$-R^6C=N-NR^6-$ 、$-N=CR^6-$或$-R^6C=N-$, 其中用 D 表示的二价基团通过右侧的游离键键连于基团 E;

E 是氢、$-R^6C(=NR^6)-NR^6-$ 、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$ 、$R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-NR^6-$ 或下式基团:



这些基团可选择性地被 R^3 、R^5 、=O 、=S 和 $R^6R^{6'}N-C(=NR^6)-$ 基团一、二或三取代;

n 是 1, 2, 3 或 4;

m 是 0 或 1;

i 是 0 或 1;

q是0或1；

p各自独立地是0，1或2；

r是0，1，2，3，4或5；

s是0，1或2；

t是0，1或2；

k是0或1；

v是0、1、2或3；

特别优选的式I或Ia化合物是以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在的化合物，以及生理上可接受的盐和其前药，其中：

X是氢、$NR^6R^{6'}$或$NH\text{-}CO\text{-}R^6$；

Y是氢；

G是下式II基团

$$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (II);$$

W是下式III基团

$$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (III);$$

G^a是下式IIa基团

$$-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (IIa);$$

W^a是下式IIIa基团

$$-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (IIIa);$$

A,A'各自独立地是直接键、$-C(O)NR^5-$，$-NR^5C(O)-$或$(C_5\text{-}C_6)$-亚芳基，其中在芳基基团上可能有1-2个碳原子被氮原子所代替；

R^1,R^2是氢；

R^3各自独立地是氢、$(C_1\text{-}C_{10})$烃基、$(C_3\text{-}C_{14})$环烷基、$(C_3\text{-}C_{14})$环烷基-$(C_1\text{-}C_8)$烃基、$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基、$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基-$(C_1\text{-}C_8)$烃基、

$R^6R^{6'}N\text{-}R^7$ 、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 、$R^6C(O)N(R^5)R^7$ 、$R^6N(R^{6'})\text{-}C(O)N(R^5)R^7$ 、$R^6\text{-}C(O)\text{-}R^7$ 或$R^6N(R^{6'})\text{-}C(O)\text{-}R^7$，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6R^{6'}N\text{-}R^7$ 、$R^6\text{-}C(O)\text{-}R^7$ 、$R^6N(R^{6'})\text{-}C(O)\text{-}R^7$ 、R^6 或$R^6\text{-}O\text{-}R^7$ ；

R^4 是$C(O)R^8$ ；

R^5 各自独立地是氢或$(C_1\text{-}C_4)$烃基；

R^6 ,$R^{6'}$ 各自独立地是氢，$(C_1\text{-}C_8)$烃基，$(C_3\text{-}C_{12})$环烷基，$(C_3\text{-}C_{12})$环烷基-$(C_1\text{-}C_8)$烃基，其中有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替的$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基，或$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基-$(C_1\text{-}C_8)$烃基，其中的芳基部分有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替；

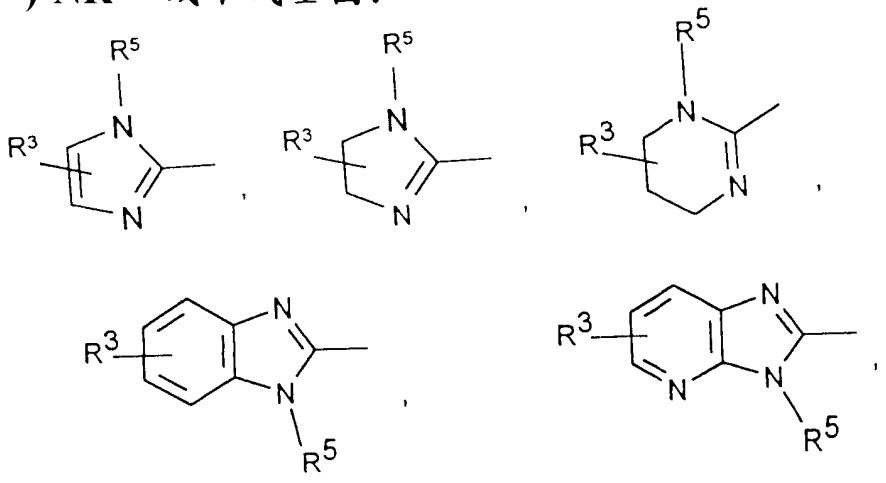
R^7 是直接键；

R^8 各自独立地是羟基、$(C_1\text{-}C_4)$烃氧基、$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基-$(C_1\text{-}C_4)$烃氧基、$(C_5\text{-}C_{14})$-芳氧基、$(C_1\text{-}C_8)$烃基羰氧基-$(C_1\text{-}C_4)$烃氧基、$(C_5\text{-}C_{14})$-芳基-$(C_1\text{-}C_4)$烃基羰氧基-$(C_1\text{-}C_4)$烃氧基或氨基酸的基团；

B是-O-，-S-，$-NR^5$-，直接键或3-7元饱和或不饱和环的二价基团，该环可含有一或二个例如氮、硫或氧的杂原子，并且可由选自=O、=S和R^3 的基团一或二取代；

D是直接键、$-NR^6$-、$-C(O)NR^6$-或$-NR^6\text{-}C(O)$-；

E是氢、$R^6C(=NR^6)\text{-}NR^{6'}$- 、$R^6R^{6'}N\text{-}C(=NR^{6'})$-、$R^6R^{6'}N\text{-}C(=NR^{6'})\text{-}NR^6$- 或下式基团：



上述环系可选择性地被 R^3 、 R^5 、=O 、=S 和 $R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)- 的基团一、二或三取代;

r 是 0， 1， 2， 3， 4 或 5;

s 是 0 或 1;

t 是 0 或 1;

k 是 0 或 1;

n 是 0， 1， 2， 3 或 4;

m 是 0 或 1;

i 是 0 或 1;

q 是 0 或 1。

特别优选的式 I 化合物是以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在的化合物，以及生理上可接受的盐和其前药，其中

X 是氢、 $NR^6R^{6'}$ 或 NH-CO-R^6 ;

Y 是氢;

G 是下式 II 基团

$$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4 \quad (II);$$

W 是下式 III 基团

$$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E \quad (III);$$

A 、 A'是直接键;

R^1 、 R^2 各自独立地是氢、(C_1-C_4)烃基、(C_5-C_6)-芳基或(C_5-C_6)-芳基-(C_1-C_4)烃基;

R^3 各自独立地是氢、(C_1-C_{18})烃基、(C_3-C_{14})环烷基、(C_3-C_{14})环烷基-(C_1-C_8)烃基、(C_5-C_{14})-芳基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基、 $R^6R^{6'}N$-

R^7 、 $R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 、 $R^6SO_2N(R^5)R^7$ 、 $R^6C(O)N(R^5)R^7$ 、 $R^6N(R^{6'})C(O)N(R^5)R^7$ 、 $R^6C(O)R^7$ 或 $R^6N(R^{6'})C(O)R^7$，其中的烃基可以是一元不饱和或多元不饱和的，并且其中的烃基和芳基还可被下述基团一或多元取代：氟、氯、溴、氰基、$R^6R^{6'}N$-R^7 、$R^6C(O)R^7$ 、$R^6N(R^{6'})C(O)R^7$ 、R^6 或 R^6OR^7 ；

R^4 是 $C(O)R^8$ ；

R^5 各自独立地是氢或(C_1-C_4)烃基；

R^6 ,$R^{6'}$ 各自独立地是氢，(C_1-C_{18})烃基，(C_3-C_{12})环烷基，(C_3-C_{12})环烷基-(C_1-C_8)烃基，其中有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替，R^6 和,$R^{6'}$ 也可以与它们所连接的原子一起形成环系，该环系还可选择地有另外的，特别是1，2或3个选自N、O、S的杂原子；

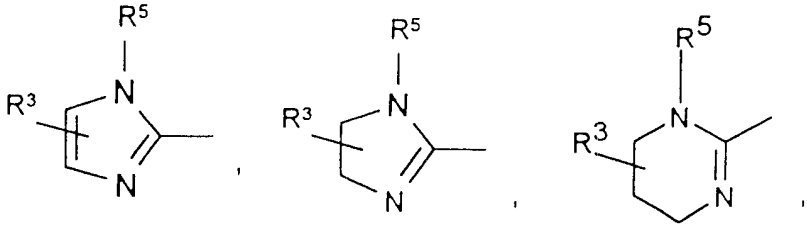
R^7 是直接键；

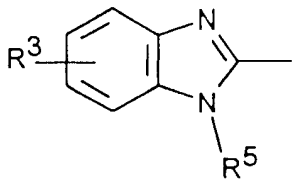
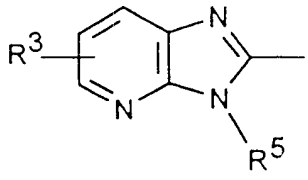
R^8 各自独立地是羟基、(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃氧基、(C_5-C_{14})-芳氧基、(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烃氧基；

B是1,4-哌啶二基或1,4-哌嗪二基；当B为1,4-哌啶二基时，哌啶的氮原子与噁唑结构相连；

D是直接键、$-NR^6-$、$-C(O)NR^6-$或$-NR^6-C(O)-$；

E是氢、$R^6C(=NR^6)-NR^{6'}-$ 、$R^6R^{6'}N-C(=NR^{6'})-$、$R^6R^{6'}N-C(=NR^{6'})-NR^6-$ 或下式基团：



上述环系可选择性地被选自 R^3 、R^5、=O、=S 和 $R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-的基团一、二或三取代;

r 是 0，1 或 2;

s 是 0 或 1;

t 是 0 或 1;

k 是 0 或 1;

n 是 0，1 或 2;

m 是 0 或 1;

i 是 0 或 1;

q 是 0 或 1。

更特别优选的式 I 化合物是以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在的化合物，以及生理上可接受的盐和其前药，其中:

X 是氢;

Y 是氢;

G 是下式 II 基团

$-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^4$ (II);

W 是下式 III 基团

$-B-(CR^1R^2)_r-A'-(CR^1R^2)_s-(CR^1R^3)_k-(CR^1R^2)_t-D-E$ (III);

A,A'是直接键;

R^1,R^2 各自独立地是氢或(C_1-C_2)烃基，特别是氢;

R^3 是 $R^6R^{6'}N$-R^7 、$R^6OC(O)N(R^5)R^7$ 、$R^6SO_2N(R^5)R^7$ 、

R^6 $C(O)N(R^5)R^7$ 或 R^6 $N(R^{6'})C(O)N(R^5)R^7$，特别是 R^6 $OC(O)N(R^5)R^7$；

R^4 是 $C(O)R^8$；

R^5 是氢或(C_1-C_2)烃基，特别是氢；

R^6，$R^{6'}$ 各自独立地是氢，(C_1-C_{18})烃基，(C_3-C_{12})环烷基，(C_3-C_{12})环烷基-(C_1-C_8)烃基，其中有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替的(C_5-C_{14})-芳基，或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_8)烃基，其中的芳基部分有1-3个碳原子可被1-3个选自N、O、S的杂原子代替，R^6 和，$R^{6'}$ 也可以与它们所连接的原子一起形成环系，该环系还可选择地有另外的，例如1，2或3个选自N、O、S的杂原子；

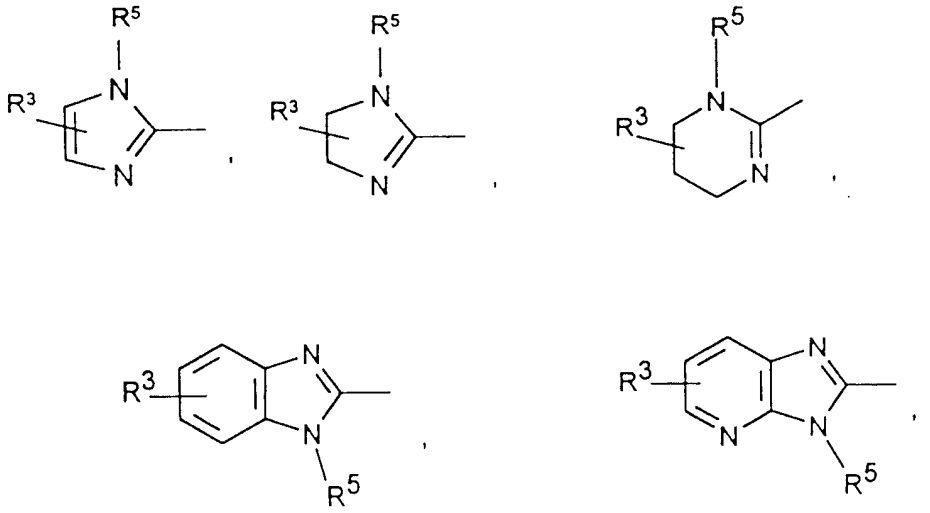
R^7 是直接键；

R^8 是羟基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烷氧基、(C_5-C_{14})-芳氧基、(C_1-C_8)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烷氧基或(C_5-C_{14})-芳基-(C_1-C_4)烃基羰氧基-(C_1-C_4)烷氧基，特别是羟基或(C_1-C_4)烷氧基；

B是1，4-哌啶二基，该基团通过哌啶的氮原子与噁唑结构相连；

D是$-NR^6-$或$-C(O)NR^6-$，$-C(O)NR^6-$基团是由其中的氮原子键连于基团E；

E是 $R^6R^{6'}N-C(=NR^{6'})-$ 或下式基团：



上述环系可选择性地被选自 R^3 、 R^5 、=O 、=S 和 $R^6R^{6'}N\text{-}C(=NR^6)$- 的基团 1-3 取代；

r 是 0 或 1；

s 是 0；

t 是 0；

k 是 0；

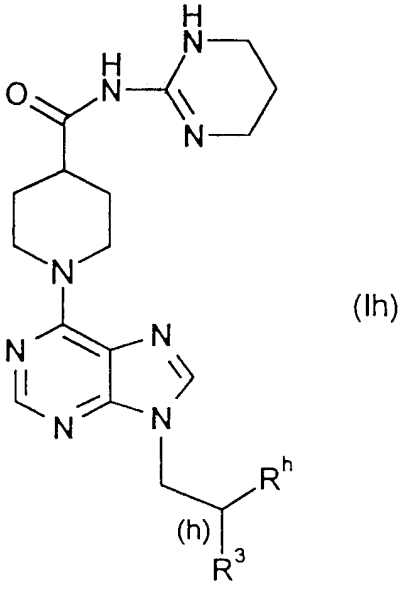
n 是 1；

m 是 0；

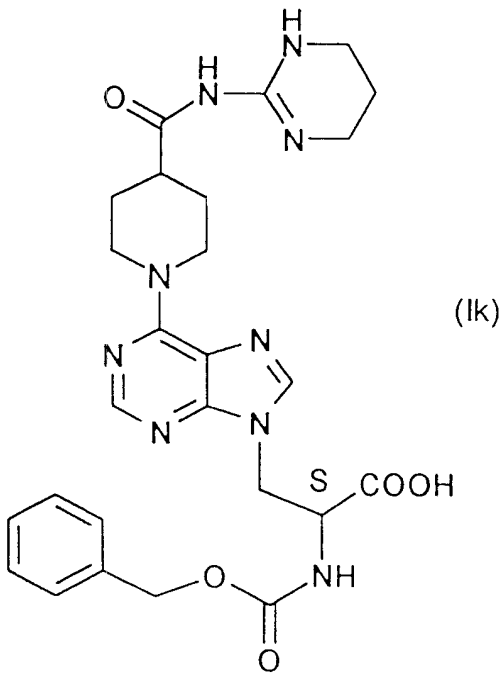
i 是 1；

q 是 0。

本发明特别优选的化合物是以其所有的立体异构体形式和任何比例的混合物形式存在的式 Ih 化合物，以及生理上可接受的盐和其前药，



(Ih)



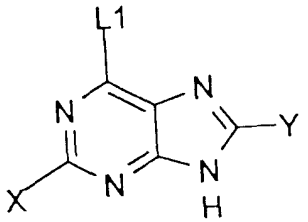
(Ik)

其中， R^3 是 R^6 $R^{6'}$ N-R^7 、 R^6 OC(O)N(R^5)R^7 、 R^6 SO_2 N(R^5)R^7 、 R^6 C(O)N(R^5)R^7 或 R^6 N($R^{6'}$)C(O)N(R^5)R^7 ，特别是 R^6 OC(O)N(R^5)R^7 ；而 R^h 是羧酸基团 COOH 或羧酸衍生物，例如酯，如(C_1 -C_4)烃基酯，即例如基团 COO-(C_1 -C_4)烃基。在 R^7 是直接键的 Ih 式化合物中，Ih 式中的立体化学中心（h）优选为 S 构型。R^7 是直接键的 Ih 式化合物可命名为 2-氨基-3-（6-（4-（1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基）哌啶-1-基）嘌呤-9-基）丙酸和其衍生物，例如酯，在其 2-氨基基团上可选择取代。最特别优选的化合物是式 Ik 的 2S-苄氧羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基-氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸和其生理上可接受的盐和其前药。

式 I 或 Ia 化合物通常可用例如，通过将可由式 I 或 Ia 化合物按照与合成相反的路线能够衍生出来的二个或多个片段连接起来的缩合合成过程制备。在式 I 或 Ia 化合物的制备中，一般可有利地或者有必要在合成过程中，以在以后能转化成所需官能基团的前药形式引入官能基团，在各自的合成步骤中该官能基团可能导致不希望有的反应或副反应，或用适合于该合成情况的保护基策略暂时保护官能基，这些都是本领域熟练技术人员已知的（ Greene,Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,1991 ）。

本发明还涉及式 I 化合物的合成方法，该方法包括合成式 I 化合物的下述一个或多个步骤。

a1）使下式 IV 化合物



(IV)

其中

L1 是本领域熟练技术人员已知的一般离去基团，例如，氯、溴、

碘、OTos 或 OMes，优选氯或溴，而

X 和 Y 如上文定义，但是官能团也可选择性地以其前体或其保护形式存在，

与下式 V 化合物进行反应

$$L2\text{-}(CR^1R^2)_n\text{-}A\text{-}(CR^1R^2)_m\text{-}(CR^1R^3)_i\text{-}(CR^1R^2)_q\text{-}R^{10} \quad (V)$$

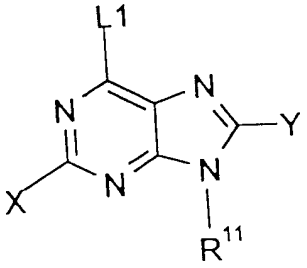
其中

R^1、R^2、R^3、A、n、m、i 和 q 如上文定义，

R^{10} 如上文 R^4 的定义，但可选择性地被保护基团保护，例如 R^4 = 被叔丁基或甲基或乙基保护基团保护的 COOH，

L2 是羟基或是本领域熟练技术人员所知道的离去基团，如氯、溴、碘、OTos、OMes 或 OTf，

得到式 VI 化合物



(VI)

其中

R^{11} 是-$(CR^1R^2)_n$-A-$(CR^1R^2)_m$-$(CR^1R^3)_i$-$(CR^1R^2)_q$-R^{10} 和上文关于此基团的定义；

此反应可按照本领域熟练技术人员已知的方法进行（参见文献 J.March,Advanced Organic Chemistry,第 4 版,Wiley,1992）。优选地，反应在适当的溶剂或稀释剂中进行，这些溶剂或稀释剂例如 DCM,$CHCl_3$,THF,乙醚,正庚烷,正己烷,正戊烷,环己烷,二异丙醚,甲基叔丁基醚,乙腈,DMF,DMSO,二 烷,甲苯,苯,乙酸乙酯或这些溶剂的混合物，适当的可加入碱，例如丁基锂、二异丙基氨基化锂（LDA）、氢化钠、氨化钠、叔丁醇钾、$CaCO_3$、Cs_2CO_3、三乙胺、二异丙

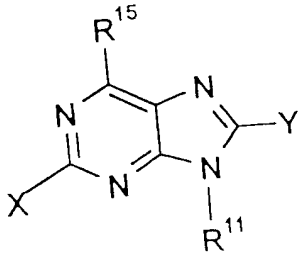
基乙基胺或复合碱(氨化钠/R^{12} ONa ，其中 R^{12} 是(C_2-C_6)烃基或,CH_3 CH_2 OCH_2 CH_2)。当 L2=OH 时，反应可在例如 Mitsunobu 反应所述的条件（ Hughes,Organic Reactions,42(1992)335-656 ）下进行，例如在 THF 中与三苯膦和 DEAD 反应。

a2) 式 VI 化合物与式 VII 化合物反应

$$H\text{-}B\text{-}(CR^1R^2)_r\text{-}A'\text{-}(CR^1R^2)_s\text{-}(CR^1R^3)_k\text{-}(CR^1R^2)_t\text{-}R^{13} \quad (VII)$$

其中， R^{13} 为-D-E 或可被转变成 D-E 或任意地带有适当保护基的基团 R^{14}；其它基团具有上文定义。 R^{14} 为，例如，任意保护的氨基-NHR^6，可用作保护基的例如 Boc 保护基、保护的羧酸酯、醛-C(O)H 、酮基-$C(O)R^6$ 或保护的巯基。

该反应得到式 VIII 化合物



(VIII)

其中

R^{15} 为-B-$(CR^1R^2)_r$-A′-$(CR^1R^2)_s$-$(CR^1R^3)_k$-$(CR^1R^2)_t$-R^{13}，其它基团使用如上文定义。

根据本领域技术人员公知的方法(参见源文献 J. March, Advanced Organic Chemistry, 第 4 版, Wiley, 1992 ）进行该反应；优选在适当有机溶剂或稀释剂中进行，如 DCM 、 $CHCl_3$ 、 THF 、乙醚、正庚烷、正己烷、正戊烷、环己烷、二异丙醚、甲基叔丁基醚、乙腈、 DMF 、 DMSO 、二 烷、甲苯、苯、乙酸乙酯或者这些溶剂的混合物；如果适合的话，可加入碱，如丁基锂、二异丙基氨化锂（ LDA ）、氢化钠、氨化钠、叔丁醇钠、 $CaCO_3$ 、 Cs_2CO_3 、三乙胺、二异丙基乙胺或复合碱（氨化钠/R^{12}ONa ，其中 R^{12} 为 (C_2-C_6)- 烷基或

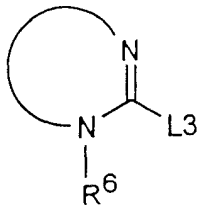
$CH_3CH_2OCH_2CH_2$），其中当 B = NR^6 时，过量的式 VII 化合物也可用作碱。

a3) 如果适合的话，式 VIII 化合物中 R^{13} 和/或 R^{10} 上的保护基可通过公知的方法（Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991）去除。例如 R^{13} 为 Boc-被护氨基时，该 Boc 基团可通过例如与三氟乙酸反应而被去除。

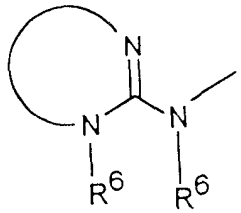
a4) 然后如果适合的话，根据公知的方法，如下述方法之一使式 VIII 化合物中的 R^{13} 进行反应，得到基团 D-E 。

a4.1) 通过将其中 $R^{13} = NHR^6$ 的化合物与 1H-吡唑-1-羧基脒或氨基氰反应，得到胍（参见 Bernatowicz 等人， J. Org. Chem. 57 (1992) 2497）。

a4.2) 通过将其中 $R^{13} = NHR^6$ 的化合物与下列形式的单环系或多环系反应，

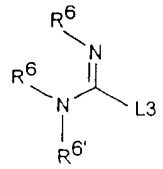


其中 L3 为可亲核取代的离去基团，如卤素或 SH 、 SCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 或 HN-NO_2 ，得到具有下述端基的化合物

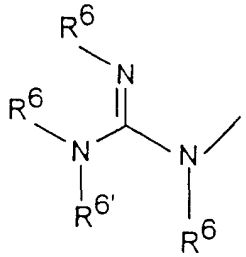


（此方法可参见如 A.F. Mckay 等人， J. Med. Chem. 6 (1963) 587 ; M.N. Buchman 等人， J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 766 ； F. Jung 等人， J. Med. Chem. 34 (1991) 1110 或 G. Sorba 等人， Eur. J. Med. Chem. 21 (1986), 391 ）。

a4.3) 通过将其中 $R^{13} = NHR^6$ 的化合物与下列形式的化合物反应，

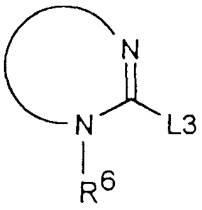


其中 L3 为可亲核取代的离去基团，如卤素或 SH 、 SCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 或 $HN\text{-}NO_2$ ，得到具有下述端基的化合物

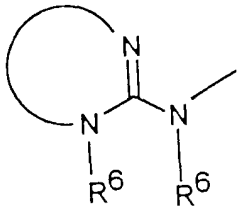


（对于方法，可参见如 Miller, Synthesis 1986, 777 或 Brimble, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1990) 311 ）。

a4.4) 通过将其中 $R^{13} = NHR^6$ 的化合物与下列形式的单环系或多环系反应，

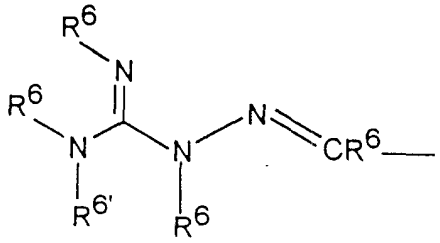


其中 L3 为可亲核取代的离去基团，如 SCH_3 ，得到具有下述端基的化合物

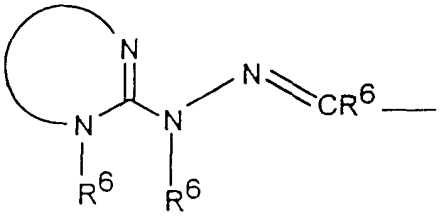


（对于方法，可参见如 T. Hiroki 等人， Synthesis (1984) 703 或 M. Purkayastha 等人， Indian J. Chem. Sect. B 30 (1991) 646 ）。

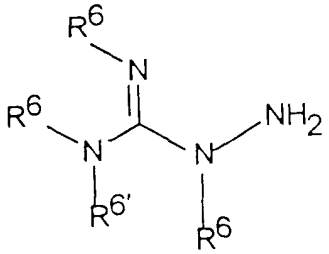
a4.5) 根据常规文献方法（如类似于文献 N. Desideri 等人， Arch. Pharm. 325 (1992) 773-777 或 A. Alves 等人， Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 21 (1986) 297-304 的方法），其中-D-E 为下列形式的氨基脒基亚胺



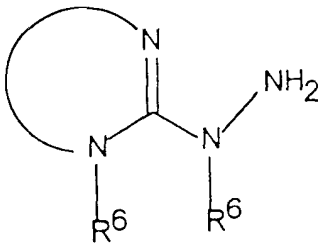
或下列形式的环氨基脒基亚胺



的化合物可通过使下式化合物

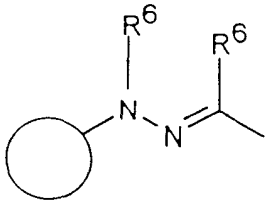


或



和 O=C(R^6)-形式的酮类或醛类化合物或其对应的乙缩醛类或缩酮类化合物进行缩合而制得；其中上述氨基脒基亚胺是以 E/Z 异构体混合物的形式得到的，该混合物可用常规色谱方法分离。

a4.6) 用类似于 a4.5)的方法，可得到其中-D-E 为 R^6-C(=NR^6)-NR^6-N=C(R^6)-或为含下列形式的单环系或多环系的化合物

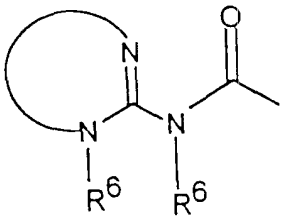


a4.7) 根据文献中公知的方法（参见 Houben- Weyl, Methoden der

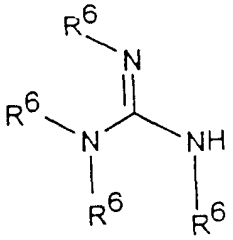
Organischen Chemie, Bd. E 12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 1058ff），例如将 R^{13} = SH 的化合物氧化成磺酸（R^{13} = SO_3H），可制得其中-D-E 为-$S(O)_2NR^6$-的化合物；由此，可直接或通过连接酰胺键由对应的磺酰卤制得-D-为-$S(O)_2NR^6$-的化合物，其中如果需要的话，可在进行氧化前将分子中对氧化敏感的基团,如氨基、脒基或胍基由适当的保护基保护。

a4.8) 其中-D-为-$S(O)NR^6$-的化合物可通过如将 R^{13} = SH 的化合物转变成对应的硫化物，然后利用间氯过苯甲酸氧化成亚磺酸（R^{13} = SO_2H）而制得（参见 Houben- Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. E 11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 618f）；由此，根据文献中公知的方法，可制得对应的磺酰胺。一般地，文献中公知的其它方法也可用于制备-D-=-$S(O)_uNR^6$（u = 1、2）的式 I 和 Ia 化合物（参见 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. E 11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 618ff 或 Vol. E 11/2, Stuttgart 1985, p. 1055ff）。

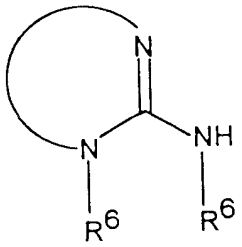
a4.9) 其中-D-E 为 $R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-NR^6-C(O)-或下列形式的环酰基胍基团的化合物



可通过例如下述方法制得：将其中 R^{13} 为-C(O)-L4 且 L4 为容易亲核取代的离去基团的化合物，与下列形式的适当胍（衍生物）进行反应



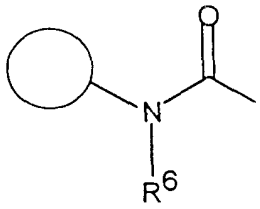
或与下列形式的环胍（衍生物）反应



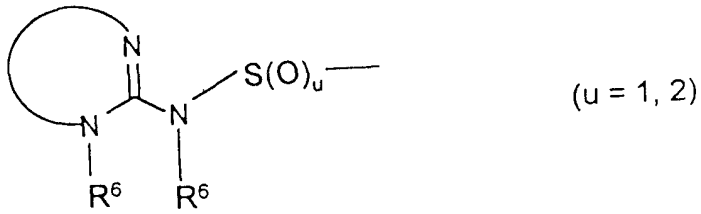
含上述基团 L4(O)C-的活化酸衍生物可有利地通过本身公知的方法，由羧酰氯（L4 = Cl）获得，例如使用亚硫酰氯；其中部分羧酰氯是通过本身公知的方法由羧酸制得。所述的 L4 例如是烃氧基，优选为甲氧基，苯氧基，苯硫基，甲硫基，2-吡啶硫基，或氮杂环，优选 1-咪唑基。除了羧酰氯（L4 = Cl）以外，进一步活化的、带有 L4(O)C-类型基团的酸衍生物也可以公知的方法例如由羧酸（L4 = OH 的情况）直接制得，例如：在甲醇中利用气体 HCl 处理得到甲基酯（L4 = OCH_3），利用羰基二咪唑处理得到 imidazolides（L4 = 1-咪唑基）（参见 Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)），或者在惰性溶剂中，在三乙胺存在下利用 Cl-$COOC_2H_5$ 或甲苯磺酰氯处理得到混合酐（L4 = $C_2H_5OC(O)O$ 或 TosO）。利用碳化二亚胺如二环己基碳化二亚胺（DCCI）或利用 O-((氰基)乙氧基羰基)亚甲基)氨基)-1,1,3,3-四甲基脲阳离子四氟硼酸盐（“TOTU”）（König 等人，Proc . 21st Europ. Peptide Symp. 1990, (Eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden, 1991, p.143）及其它肽化学中常用的活性剂，也可进行羧酸的活化（适用于制备活化羧酸衍生物的许多方法公开在下述文献中：J. March, Advanced Organic Chemistry, 第 3 版 (John Wiley & Sons, 1985), p.350）。具有 L4(O)C-类型基团的活化羧酸衍生物与相应的胺（衍生物）之间的反应优选地以本身公知的方法在质子或非质子极性惰性有机溶剂中进行；甲基酯（L4 = OMe）与相应的胺之间的反应在甲醇、异丙醇或 THF 溶剂中、于 20 ℃至这些溶剂的沸点温度之间进行更为有利。具有基团 L4(O)C-的化合物与游离胺的大多数反应是在非质子惰性溶剂，如 THF、二甲氧基乙烷或二 烷中进行的；但是在具有 L4(O)C-基团的化合物与胺的反应中，当使用如 NaOH 的碱时

也可利用水为溶剂。如果 L4 = Cl，为了结合氢卤酸，该反应在加入酸清除剂，例如在加入过量胍（衍生物）形式的条件下进行更为有利。

a4.10) 根据类似于 a4.9)的方法，可获得其中-D-E 为 R^6-C(=NR^6)-NR^6-C(O)-或为含下列形式的单环系或多环系基团的化合物：

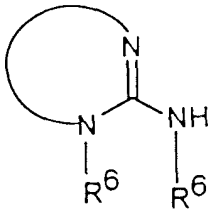


a4.11) 其中-D-E 为磺酰基胍或 $R^6R^{6'}$N-C(=NR^6)-NR^6-$S(O)_u$-（u = 1、2）或下列形式的次磺酰基胍基团的化合物：



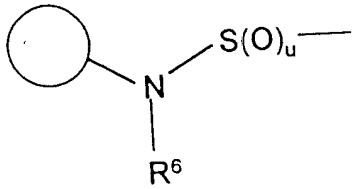
(u = 1, 2)

可利用公知文献中的方法通过式 $R^6R^{6'}$N-C(=NR^6)-NHR^6 和下式化合物

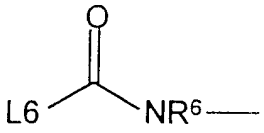


与其中 R^{13} 为 $S(O)_uL5$（u = 1、2）且 L5 例如为 Cl 或 NH_2 的化合物进行反应而制得（如类似于 S. Birtwell 等人， J. Chem. Soc. (1946) 491 或 Houben Wely, Methoden der Organishchen Chemie, Vol. E4, Georg Thiemie Verlag, Stuttgart 1983, p. 620 ff）。

a4.12) 用类似于 a4.11)的方法，可获得其中-D-E 为 R^6-C(=NR^6)-NR^6-$S(O)_u$-（u = 1、2）或为含下列形式的单环系或多环系基团的化合物：



a4.13) 其中-D-为-NR^6-C(O)-的化合物可通过将 R^{13} =-NHR^6 的化合物先与适当的碳酸衍生物，优选光气双光气（氯甲酸三氯甲酯）、三光气（双-三氯甲基碳酸酯）、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯、双(1-羟基-1H-苯并三唑)碳酸酯或 N,N′-羰基二咪唑）进行反应，得到其中 R^{13} 为下式的化合物：



其中根据所使用的碳酸衍生物，L6 可为羟基、卤素（如氯）、乙氧基、异丁氧基、苯并三唑-1-氧基或 1-咪唑基；该反应是在对所用试剂为惰性的溶剂中，优选在 DMF、THF 或甲苯中，在 20 ℃至上述溶剂沸点之间的温度（优选 0 ℃至 60 ℃）下进行。然后，如上文 a4.9)描述的制备酰基脲（或其衍生物）的方法，随后这些衍生物与 $R^6R^{6'}N$-C(=NR^6)-$NR^{6'}H$ 或 R^6-C(=NR^6)-NHR^6 或与含下列形式的单环系或多环系的基团的化合物进行下步反应：



a4.14) 其中-D-E 为双-氨基三唑基团或双-氨基 二唑基团的式 I 化合物可根据如 P.J.Garrett 等人，Tetrahedron 49 (1993) 165 或 R. Lee Webb 等人，J. Heterocyclic Chem. 24 (1987) 275 描述的方法制得。

a4.15) 其中-D-E 为脲或硫脲基团的式 I 化合物可根据公知的方法合成（如总结在 C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg

Thieme Verlag, Stuttgart 1978 中的方法），例如通过对应的胺与异氰酸酯或异硫代氰酸酯反应而制得。

a5) 如果适合的话，在式 VIII 化合物中的 R^{13} 反应得到基团 D-E 之后，仍将待去除的进一步保护基可通过公知的方法（参见上文 Greene, Wuts 的文献）去除。

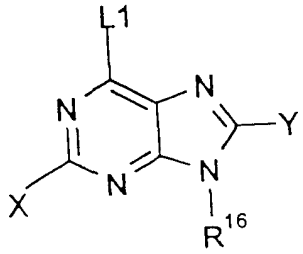
a6) 如果适合的话，可将所得的式 I 化合物转变成其盐，特别是可药用或无毒的生理可接受的盐，和/或将它们转变成前药。

本发明还另外涉及合成式 Ia 化合物的方法，该方法包括进行一步或多步合成式 Ia 化合物的下列步骤。

b1) 将式 IV 化合物与式 IX 化合物反应：

$$L2\text{-}(CR^1R^2)_r\text{-}A'\text{-}(CR^1R^2)_s\text{-}(CR^1R^3)_k\text{-}(CR^1R^2)_t\text{-}R^{13} \qquad (IX);$$

其中 R^1、R^2、R^3、A′、r、s、k、t、R^{13} 和 L2 如上文定义，得到式 X 化合物：



(X)

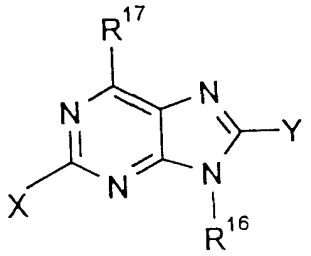
其中 R^{16} 为 $-(CR^1R^2)_r\text{-}A'\text{-}(CR^1R^2)_s\text{-}(CR^1R^3)_k\text{-}(CR^1R^2)_t\text{-}R^{13}$，L1、X 和 Y 如上文定义且上文指明的含义可在不同情况下使用。反应可通过本领域公知的方法进行（参见源文献 J. March, Advanced Organic Chemistry, 第 4 版, Wiley, 1992），优选在适当的有机溶剂或稀释剂中进行，如 DCM、$CHCl_3$、THF、乙醚、正庚烷、正己烷、正戊烷、环己烷、二异丙醚、甲基叔丁基醚、乙腈、DMF、DMSO、二 烷、甲苯、苯、乙酸乙酯或者这些溶剂的混合物；如果适合的话，可加入碱，如丁基锂、二异丙基氨化锂（LDA）、氢化钠、氨化钠、叔丁醇

钾、 $CaCO_3$ 、 Cs_2CO_3 、三乙胺、二异丙基乙胺或复合碱（氢化钠/$R^{12}ONa$，其中 R^{12} 为(C_2-C_6)-烷基或 $CH_3CH_2OCH_2CH_2$ ）。对于 L2 = OH，可根据 Mitsunobu 反应（Hughes, Organic Reactions 42 (1992) 335-656）进行该反应，例如通过在 THF 中与三苯膦和 DEAD 反应。

b2) 将式 X 化合物与式 XI 化合物反应：

$$H\text{-}B\text{-}(CR^1R^2)_n\text{-}A\text{-}(CR^1R^2)_m\text{-}(CR^1R^3)_i\text{-}(CR^1R^2)_q\text{-}R^{10} \quad (XI);$$

其中 R^1、R^2、R^3、R^{10}、A、B、n、m、i 和 q 如上文定义，得到式 XII 化合物：



(XII)

其中 R^{16}、X 和 Y 如上文定义，R^{17} 为 $-B-(CR^1R^2)_n-A-(CR^1R^2)_m-(CR^1R^3)_i-(CR^1R^2)_q-R^{10}$ 且上文指明的含义可在不同情况下使用。

b3) 为了进一步合成式 Ia 化合物，可参照合成式 I 化合物中的步骤 a3) 至 a6)的方法。

在合成式 I 化合物的方法中，步骤 a2)也可在步骤 a1)之前进行。在合成式 Ia 化合物的方法中，步骤 b2)也可在步骤 b1)之前进行。

嘌呤结构的 6-位中的碳取代基的引入可通过例如 Stille 偶合（如 Langli 等人， Tetrahedron 52 (1996) 5625; Gundersen, Tetrahedron Lett. 35 (1994) 3153 中描述的方法）而进行；或通过 Heck 偶合（如 Koyama 等人， Nucleic Acids Res., Symp. Ser. 11 (1982) 41 中描述的方法）而进行。

嘌呤结构位置 2 中的取代基 X 的引入可在合成式 I 和 Ia 化合物的最后通过公知的方法进行（如 D.A. Nugiel, J. Org. Chem. 62 (1997) 201-203; N.S. Gray, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 1161 及其所引用的参考文献中描述的方法）。

8-位中以 Y 表示的取代基的引入可通过公知的方法引入（如 E.J. Reist 等人， J. Org. Chem. 33 (1968) 1600; J.L. Kelley 等人， J. Med. Chem. 33 (1990) 196; 或 E. Vanotti 等人， Eur. J. Chem. 29 (1994) 287 中描述的方法）。

本发明的式 I 和 Ia 化合物及其生理可接受盐可以以相互混合的混合物形式或以药物制剂形式对动物进行给药，优选对哺乳动物给药，特别是作为药物本身对人进行给药。药物剂型可以是经肠或非肠道使用；作为活性组分，该制剂含有有效剂量的至少一种式 I 或式 Ia 化合物或其盐或其前药，同时加入了常规药物无毒载体和/或添加剂。该药物制剂一般含有大约 0.5 至 90%重量的治疗活性化合物。

所述药物可以以丸剂、片剂、漆片、包衣片、颗粒、硬或软明胶胶囊、溶液、糖浆、乳液、悬浮液或气溶胶混合物的形式经口给药。但是，给药也可经直肠（如以栓剂形式）或非肠道（如以注射溶液或输注溶液、微胶囊或条剂形式）、经皮（如以油膏或酊剂）或经鼻（如以鼻用喷雾剂形式）进行。

药物制剂可通过本身公知的方式制得，使用可药用惰性无机或有机载体。对于生产丸剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊，可使用如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊和栓剂的载体例如可以是脂肪、石蜡、半固体或液体多元醇、天然或硬化油等。适用于生产溶液或糖浆的载体是例如水、蔗糖、转化糖、葡萄糖、多元醇等。适用于生产注射溶液的载体是水、醇类、甘油、多元醇、植物油等。适用于微胶囊、植入剂或条剂的载体为乙醇酸和乳酸的共聚物。

除了活性化合物和载体之外，药物制剂可另外包含添加剂如填料、增量剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、增湿剂、稳定剂、乳化剂、保存剂、甜味剂、着色剂、香味剂或芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质，也含有用于获得储存效果的溶剂或增溶剂试剂，也可含有用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。它们也可包含两种或多种式 I 或 Ia 化合物和/或其生理可接受盐；除了至少一种式 I 或 Ia 化合物或

其盐之外，也可含有另外一种或多种治疗活性物质。

剂量可在很宽的范围内变化，必须适应于每种特殊情况下的特殊条件。在口服给药情况下，为了获得有效的效果，日剂量一般约为 0.01 至 100mg/kg，优选 0.1 至 5mg/kg，特别优选 0.3 至 0.5mg/kg 体重。在静脉内给药情况下，日剂量一般约为 0.01 至 100mg/kg，优选 0.05 至 10mg/kg 体重。日剂量可分数次给药，特别是在相对大剂量给药情况下，例如可分成 2、3 或 4 次给药。如果适合的话，根据个体的情况，可以有必要在给定的日剂量中进行向上或向下的调整。

除了用作药物活性化合物之外，式 I 和 Ia 化合物也可用于诊断目的，例如用于体外诊断；也可用作生化研究的工具，试图使所述化合物能够抑制玻连蛋白受体或影响细胞-细胞或细胞-基质之间的相互作用。进一步地，它们可用作制备其它化合物特别是其它药物活性化合物的中间体，所述其它化合物可通过残基或基团的修饰或引入，由式 I 或 Ia 化合物获得。

所使用的缩略语:

AcOH	乙酸
Boc	叔丁氧羰基
DCCI	二环己基碳化二亚胺
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DIPEA	二异丙基乙胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
EA	乙酸乙酯
HOOBt	3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪
MeOH	甲醇
Mes	甲磺酰基
RT	室温

Tf 三氟甲磺酰基

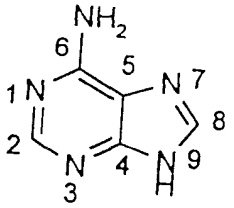
THF 四氢呋喃

Tos 对-甲苯磺酰基

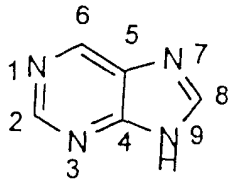
Z 苄氧羰基

实施例

嘌呤结构的6-位含有不是组成环的氨基的式I和Ia化合物也可被认为是腺嘌呤（= 6-氨基嘌呤）衍生物并可在化合物命名中归属于腺嘌呤。与腺嘌呤6-位的氨基的氮原子键合的取代基以附加符号 N^6 表示。与9-位环氮原子键合的取代基以附加符号 N^9 表示。在取代基的命名中，以取代基的位置开始；在选择的符号中，所述取代基与氮原子 N^6 或 N^9 键合。在归属于 N^9-取代的嘌呤衍生物的化合物中，采用相同的命名方法。



腺嘌呤



嘌呤；

实施例1

N^6-(1-(5-胍基戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

1a) N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤

在氩气气氛下，将2.63g（17mmol）6-氯嘌呤和4.46g（16.5mmol）三苯膦悬浮于50ml无水THF中。在RT下加入2.56ml（16.3mmol）DEAD，混合物在RT下搅拌15分钟，得到澄清溶液。在1.5小时时间内，将溶解于50ml无水THF中的3.78g（12.8mmol）N-苄氧基羰基-L-丝氨酸叔丁酯（根据 M. Schultz, H. Kunz, Tetrahedron: Asymmetry 4 (1993) 1205-1220 制得）加入到该溶液中，然后将混合物在RT下进一步搅拌2小时。蒸发溶剂，利用乙醚研磨残

留物，通过硅胶色谱纯化（甲苯:EA 98:2 至 7:3），得到 2.85g （51%）纯产物。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 4.48-4.73 (m, 3H, N^9-CH_2-CH(NHZ)); 4.98 (s, 2H, CH_2-aryl); 7.19-7.40 (m, 5H, aryl-H); 7.87 (d, 1H, NH); 8.61 + 8.77 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 432.1 (100%; $(M+H)^+$); 376.0 (60).

1b) N^6-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤

将 0.170ml （1mmol） DIPEA 和 5mg 碘化钾加入到 431mg （1mmol） N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 1a）和 404mg （2mmol） 5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-戊胺的 5ml 无水 DMF 溶液中，混合物在 40 ℃下搅拌 72 小时。蒸发溶剂，残余物通过硅胶色谱纯化（甲苯:EA 7:3 至 1:2），得到 190mg （32%）纯产物。

MS (FAB): m/e = 598.3 (100%; $(M+H)^+$)。

1c) N^6-(1-(5-氨基戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

将 190mg （0.32mmol） N^6-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤（实施例 1b）溶解在 2ml 90%强度的三氟乙酸中，溶液在 RT 下搅拌 2 小时。蒸发至干，残留物与乙酸共蒸发两次。然后将残留物溶解在水中并冻干。收率： 134mg （95%）。

MS (ES+): m/e = 442.3 (20%; $(M+H)^+$)， 308.2 (35)。

1d) N^6-(1-(5-脒基戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

将 34mg （0.077mmol） N^6-(1-(5-氨基戊基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤（实施例 1c）溶解在 1.5ml 水和 0.5ml DMF 中，利用 0.033ml （0.193mmol） DIPEA 和 13.5mg （0.092mmol） 1H-吡唑-1-甲脒盐酸化物处理该溶液，在 RT 下搅拌 40 小时。然后蒸发溶

剂，将残留物溶于水并将溶液冻干。为了进一步纯化，可利用硅胶色谱纯化（DCM:甲醇:乙酸:水 15:5:1:1）。收率：70%。

MS (FAB): m/e = 484.2 (100%; $(M+H)^+$)。

实施例 2

N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

2a) N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤

由 431mg（1mmol）N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 1a）和 376mg（2mmol）4-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丁胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率：214mg（37%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.38 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.41 (m, 2H, CH_2); 1.57(m, 2H, CH_2); 3.46 (m, 2H, CH_2-NH-Boc); 2.92 (t, 2H, C^2-NH-CH_2); 4.31-4.58 (m, 3H, N^1-CH_2-CH(NHZ)); 5.01 (s, 2H, CH_2-aryl); 6.99 (t, 1H, C^2-NH); 7.10-7.38 (m, 5H, aryl-H); 7.75 (m, 1H, NH-Boc); 7.91 (d, 1H, NH-Z); 8.02 + 8.20 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 584.3 (100%; $(M+H)^+$).

2b) N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤（实施例 2a），进行类似于实施例 1c 的合成。收率：96%。

MS (ES+): m/e = 428.2 (100%; $(M+H)^+$), 291.1 (70)。

2c) N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤（实施例 2b），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：76%。

MS (ES+): m/e = 470.1 (20%; $(M+H)^+$)。

实施例 3

N^6-(1-(3-脒基丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

3a) N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤

由 60mg （ 0.14mmol ） N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 1a ）和 30mg （ 0.17mmol ） 3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 30mg （ 38%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.28 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.36 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.68 (m, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 1.41 (m, 2H, CH_2); 2.98 (t, 2H, C^2-NH-CH_2); 3.46 (t, 2H, CH_2-NH-Boc); 4.29-4.59 (m, 3H, N^1-CH_2-CH(NHZ)); 5.00 (s, 2H, CH_2-aryl); 6.82 (t, 1H, C^2-NH); 7.21-7.40 (m, 5H, aryl-H); 7.72 (m, 1H, NH-Boc); 7.91 (d, 1H, NH-Z); 8.03 + 8.20 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 570.3 (100%; $(M+H)^+$).

3b) N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-腺嘌呤（实施例 3a ），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 414.2 (100%; $(M+H)^+$), 280.1 (30)。

3c) N^6-(1-(3-脒基丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤（实施例 3b ），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 66%。

MS (ES+): m/e = 456.3 (20%; $(M+H)^+$), 130.1 (100)。

实施例 4

N^6-(1-(4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤

将 153mg （ 0.36mmol ） N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-腺嘌呤（实施例 2b ）和 88mg （ 0.36mmol ） 2-(甲巯基)-2-咪唑啉氢碘酸盐溶解在 2ml 水中，利用 1N NaOH 将溶液调节至

pH 9.0。在 50 ℃下搅拌 100 小时。然后利用 1N HCl 将溶液调节至 pH 1.5，蒸发溶剂，残留物通过硅胶进行几次色谱纯化（DCM:MeOH 9:1 至 1:2，在各种情况下使用 0.1% AcOH、0.1% H_2O），然后用 DCM:MeOH:H_2O:AcOH 8:2:0.4:0.4。收率：7mg（4%）。

MS (FAB): m/e = 496.2 ($M+H^+$, 100%); 518.2 ($M+Na^+$, 50)。

实施例 5

N^6-(1-(3-脎基丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

5a) N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-6-氯嘌呤

由 6-氯嘌呤和 N-苄氧基羰基-L-高丝氨酸叔丁酯，进行类似于实施例 1a 的合成。收率：24%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.34 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2.08-2.43 (m, 2H, N-CH_2-CH_2-CH); 3.81-3.93(m, 1H, CH-NHZ); 4.39 (t, 2H, N^9-CH_2); 5.02 (s, 2H, CH_2-aryl); 7.26-7.42 (m, 5H, aryl-H); 7.87 (d, 1H, NH); 8.63 + 8.75 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 446.1 (100%; $(M+H)^+$); 390.1 (65).

5b) N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-腺嘌呤

由 50mg（0.11mmol）N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 5a）和 38mg（0.22mmol）3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率：26mg（41%）。

MS (ES+): m/e = 584.3 (100%; $(M+H)^+$)。

5c) N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-腺嘌呤（实施例 5b），进行类似于实施例 1c 的合成。收率：94%。

MS (FAB): m/e = 428.3 (100%; $(M+H)^+$)。

5d) N^6-(1-(3-脎基丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤（实施例 5c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：71%。

MS (FAB): m/e = 470.3 (70%; $(M+H)^+$)。

5e) N-苄氧基羰基-L-高丝氨酸

将 6g（50.4mmol）L-高丝氨酸溶解在 50ml DMF 中，并在 0 ℃下利用 12.56g（50.4mmol）N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺分批处理。混合物在 0 ℃下搅拌 1 小时，然后在 RT 下搅拌 48 小时。蒸馏出溶剂，残留物分配在 EA 和饱和 NaCl 溶液中。有机相用饱和 NaCl 溶液、5%强度的柠檬酸洗涤，再用饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥，过滤并浓缩。在乙醚中搅拌晶体残留物，吸滤并用乙醚和戊烷洗涤。收率：9.55g（75%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.61-1.95 (m, 2H, CH_2-CH_2-OH); 3.42 (m, 2H, CH_2-OH); 4.08 (m, 1H, CH-NH-Z); 4.57 (s, broad, 1H, OH); 5.02 (s, 2H, CH_2-Ph); 7.32 (m, 5H, aryl-H), 7.49 (d, 1H, NH-Z).

MS (CI+): m/e = 236.1 ($M+H^+-H_2O$, 20%); 192.1 (50); 91.0 (100).

5f) N-苄氧基羰基-L-高丝氨酸叔丁酯

在氩气气氛下，将 3.8g（15mmol）Z-L-高丝氨酸和 3.42g（15mmol）氯化苄基三乙基铵溶解在 110ml N-甲基-2-吡咯烷酮中，并用 53.9g（390mmol）K_2CO_3 和 98.7g（720mmol）叔丁基溴顺序地处理。溶液在 55 ℃下搅拌 22 小时。将反应混合物注入到 1.5 *l* 冰水中，利用甲苯萃取二次，有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤两次，干燥，过滤并浓缩。为了进一步纯化，产物通过硅胶色谱进一步纯化(正庚烷:EA 7:3 至 1:1）。收率：2.0g（43.1%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (s, 9H, tBu); 1.51-1.74 + 2.03-2.26 (m, 2H, CH_2-CH_2-OH); 3.01 (s, broad, 1H, OH); 3.70 (m, 2H, CH_2-OH); 4.41 (m, 1H, CH-NH-Z); 5.12 (s, 2H, CH_2-Ph); 5.60 (d, 1H, NH-Z); 7.36 (m, 5H, aryl-H),.

MS (CI+): m/e = 310.3 ($M+H^+$, 50%); 254.2 (100).

实施例 6

N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

6a) N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-腺嘌呤

由 50mg（0.11mmol）N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 5a）和 41mg（0.22mmol）4-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丁胺，进行类似于实施例 1b 的合成。产率 38mg(58%)。

MS (ES+): m/e = 598.3 (100%; $(M+H)^+$)。

6b) N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸叔丁酯))-腺嘌呤（实施例 6a），进行类似于 1c 的合成。收率：100%。

MS (FAB): m/e = 442.3 (100%; $(M+H)^+$)。

6c) N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-腺嘌呤（实施例 6b），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：65%。

MS (ES+): m/e = 484.3 (5%; $(M+H)^+$), 350.2 (10), 333.2 (5), 130.0 (100).

实施例 7

N^6-(1-(3-脒基丙基))-N^9-(3-丙酸))-腺嘌呤

7a) N^9-(3-丙酸叔丁酯)-6-氯嘌呤

将 15.45g（0.1mol）6-氯嘌呤、43.5ml（0.3mol）丙烯酸叔丁酯和 1.34ml（7mmol）5.22N 甲醇钠（于 MeOH 中）溶解在 400ml 无水 MeOH 中，回流沸腾 4.5 小时，同时重复加入 2.6ml（14mmol）5.22N 甲醇钠（于 MeOH 中）。为了进行精制，吸滤固体，蒸发溶剂，硅胶（+10% H_2O）层析纯化（甲苯:EA 3:1）残留物。收率：1.35g

（5%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.29 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 2.95 (t, 2H, $CH_2C(O)$); 4.50 (t, 2H, N-CH_2); 8.70 + 8.79 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 283.1 (70%; $(M+H)^+$); 227.0 (100).

7b) N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤

由 282mg（1.0mmol）N^9-(3-丙酸叔丁酯)-6-氯嘌呤（实施例 7a）和 209mg（1.2mmol）3-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丙胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率：160mg（38%）。

MS (ES+): m/e = 421.2 (100%; $(M+H)^+$), 365.2 (60), 321.2 (50), 265.1 (30).

插入原文 P61 数据 2

7c) N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 7b），进行类似于实施例 1c 的合成。收率：100%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.88 (t, 2H, CH_2-CH_2-CH_2-); 2.80-2.93 (m, 4H, NH-CH_2 + CH_2-C(O)); 3.56 (m, 2H, CH_2-NH_2); 4.38 (t, 2H, N^9-CH_2); 7.72 (s, broad, 2H, NH_2); 7.95 (t, 1H, NH); 8.15 + 8.23 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 265.1 (100%; $(M+H)^+$); 248.1 (40), 176.0 (30).

7d) N^6-(1-(3-脒基丙基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(3-氨基丙基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤（实施例 7c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：41%。

^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): δ = 1.95 (t, 2H, CH_2-CH_2-CH_2-); 2.71 (t, 2H, CH_2-C(O)); 3.24 (t, 2H, Gua-CH_2); 3.65 (m, 2H, CH_2-NH_2); 4.40 (t, 2H, N^9-CH_2); 8.00 + 8.15 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 307.1 (100%; $(M+H)^+$), 290.1 (30).

实施例 8

N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

8a) N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤

由 141mg （ 0.5mmol ） N^9-(3-丙酸叔丁酯)-6-氯嘌呤（实施例 7a ）和 104mg （ 0.55mmol ） 4-(叔丁氧基羰基氨基)-1-丁胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 130mg （ 60%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.32 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.35 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.40 (t, 2H, CH_2); 1.57 (t, 2H, CH_2); 2.84 (t, 2H, $-CH_2-C(O)$); 2.95 (t, 2H, C^2-NH-CH_2); 3.45 (m, 2H, CH_2-NH-Boc); 4.34 (t, 2H, N^9-CH_2); 6.78 (t, 1H, C^2-NH); 7.70 (m, 1H, NH-Boc); 8.08 + 8.19 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 435.2 (100%; $(M+H)^+$), 379.2 (20), 335.2 (55), 279.1 (50).

8b) N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 8a ），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.50-1.70 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$); 2.74-2.91 (m, 4H, NH-CH_2 + CH_2-C(O)); 3.50 (m, 2H, CH_2-NH_2); 4.36 (t, 2H, N^9-CH_2); 7.64 (s, broad, 2H, NH_2); 7.90 (t, 1H, NH); 8.11 + 8.21 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 279.2 (100%; $(M+H)^+$).

8c) N^6-(1-(4-脒基丁基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(4-氨基丁基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤（实施例 8b ），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 65%。

MS (ES+): m/e = 321.1 (100%; $(M+H)^+$)。

实施例 9

N^6-(1-(5-脒基戊基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

9a) N^6-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤

由 282mg （ 1.0mmol ） N^9-(3-丙酸叔丁酯)-6-氯嘌呤(实施例 7a) 和 243mg （ 1.2mmol ） 5-(叔丁氧基羰基氨基)-1-戊胺，进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 219mg （ 41%）。

MS (ES+): m/e = 449.3 (100%; $(M+H)^+$)。

9b) N^6-(1-(5-氨基戊基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-N^9-(3-丙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 9a ），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.39 (m, 2H, CH_2) 1.50-1.67 (m, 4H, 2 x CH_2); 2.79 (dt, 2H, NH-CH_2); 2.89 (m, 2H, CH_2-C(O)); 3.48 (m, 2H, CH_2-NH_2); 4.37 (t, 2H, N^9-CH_2); 7.67 (s, broad, 2H, NH_2); 8.04 (t, 1H, NH); 8.13 + 8.25 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 293.1 (100%; $(M+H)^+$).

9c) N^6-(1-(5-脒基戊基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(1-(5-氨基戊基))-N^9-(3-丙酸)-腺嘌呤（实施例 9b ），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 37%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.38-1.79 (m, 6H, 3 x CH_2); 2.80 (t, 2H, NH-CH_2); 3.12 (m, 2H, CH_2-C(O)); 3.58 (m, 2H, CH_2-Gua); 4.43 (t, 2H, N^9-CH_2); 8.07 + 8.21 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 335.2 (100%; $(M+H)^+$).

实施例 10

N^6-(2-乙酸)-N^9-(1-(5-氨基戊基))-腺嘌呤

10a) N^6-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤

将 155mg （ 1mmol ） 6-氯嘌呤和 420mg （ 2mmol ）甘氨酸叔丁酯盐酸化物（ 80%浓度)溶解在 5ml 无水 DMF 中，利用 0.17ml DIPEA 和一刮勺碘化钾处理，混合物在 50 ℃下搅拌 6 小时。蒸发溶剂，通过硅胶色谱纯化（甲苯:EA 1:1 至 1:2 ）残留物。收率： 76mg （ 31%）。

MS (ES+): m/e = 250.0 (M+H, 10%),193.9(95),163.9(100)。

10b) N^6-(2-乙酸)-N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-腺嘌呤

将 75mg （ 0.3mmol ） N^6-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤(实施例 10a)、214mg （ 0.6mmol ） 5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基 4-甲苯磺酸酯和 42mg （ 0.3mmol ） K_2CO_3 溶解在 6ml 无水 DMF 中，溶液在 RT 下搅拌 5 天。蒸发溶剂，通过硅胶色谱纯化（甲苯:EA 7:3 至 1:2 ）残留物。收率： 92mg （ 71%）。

MS (ES+): 435.3 (M+H, 25%); 349.3 (100).

10c) N^6-(2-乙酸)-N^9-(1-(5-氨基戊基))-腺嘌呤

由 N^6-(2-乙酸)-N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-腺嘌呤(实施例 10b)，进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 93%。

MS (ES+): m/e = 279.2 (15%; $(M+H)^+$, 249.1 (100).

实施例 11

N^6-(2-(N-(2-氨基乙基)乙酰胺))-N^9-(2-乙酸)-腺嘌呤

11a) N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤

在氮气气氛下，将 6.76g （ 0.05mol ）腺嘌呤悬浮在 300ml 无水 DMF 中，然后加入 2.4g （ 0.06mol ） NaH 分散液，混合物在 RT 下搅拌 2 小时。在 30 分钟内滴入 14.7ml （ 0.1mol ）溴乙酸叔丁酯，形成清亮溶液，在 RT 下进一步搅拌 5 小时。蒸发溶剂，残留物与 500ml 水一起搅拌，吸滤固体并由乙醇结晶。收率： 5.1g （ 41%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.42 (s, 9H, tBu); 4.95 (s, 2H, N^9-CH_2); 7.22 (s, broad, 2H, N^6H_2); 8.10 + 8.15 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 250.1 ($M+H^+$, 65 %), 194.0 (100).

11b) N^6-(2-乙酸乙酯)-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤

将 978mg （ 3mmol ） NaH 和 250mg （ 1mmol ） N^9-(2-乙酸叔

丁酯)-腺嘌呤（实施例 11a）悬浮于 10ml 无水 DMF 中，在 10 分钟内滴入 0.12ml 氯乙酸乙酯。然后在 50 ℃下搅拌混合物 6 小时，再加入相同量的 $CsCO_3$，混合物在 50 ℃下搅拌 6 小时。蒸发溶剂，残留物分配在水和 EA 之间，干燥有机相并浓缩。收率： 16%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.20 (t, 3H, CH_2-CH_3); 1.41 (s, 9H, tBu); 4.00-4.28 (m, 4H, CH_2-CH_3 + N^6-CH_2); 4.98 (s, 2H, N^9-CH_2); 8.09 (s, broad, 1H, N^6H); 8.15 + 8.21 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 336.3 ($M+H^+$, 100%); 280.3 (60).

11c) N^6-(2-乙酸)-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤

将 249mg （ 0.74mmol ） N^6-(2-乙酸乙酯)-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 11b）溶解在 6ml 二 烷:水:三乙胺中，在 RT 下搅拌 4 天。蒸发溶剂，通过硅胶色谱纯化（ DCM:MeOH 95:5 至 90:10 ）残留物。收率： 36%。

MS (ES+): m/e = 308.3 ($(M+H)^+$; 100%)。

11d) N^6-(2-(N-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)乙酰胺))-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤

在氩气气氛下，将 80mg （ 0.26mmol ） N^6-(2-乙酸)-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 11c）、 42mg （ 0.26mmol ） 2-叔丁氧基羰基氨基乙胺溶解在 5ml 无水 DMF 中，混合物在 0 ℃下用 85mg （ 0.26mmol ） TOTU 和 0.13ml （ 0.78mmol ） DIPEA 处理，然后在 0 ℃下搅拌 10 分钟并在 RT 下搅拌 2.5 小时。利用 EA 稀释至 100ml，然后用饱和碳酸氢钾溶液洗涤，干燥并浓缩，通过硅胶色谱纯化（ DCM:MeOH 98:2 至 90:10 ）。收率： 5%。

MS (ES+): m/e = 450.3 ($(M+H)^+$; 100%)。

11e) N^6-(2-(N-(2-氨基乙基)乙酰胺))-N^9-(2-乙酸)-腺嘌呤

由 N^6-(2-(N-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)乙酰胺))-N^9-(2-乙酸叔丁酯)-腺嘌呤（实施例 11d），进行类似于实施例 1c 的合成。

收率： 80%。

MS (ES+): m/e = 293.1 (100%; $(M+H)^+$)。

实施例 12

N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-脒基丙基))-腺嘌呤

12a) N^9-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-6-氯嘌呤

将 154.6mg （ 1mmol ） 6-氯嘌呤溶解在 2.5ml 无水 DMF 中，在搅拌条件下利用 331.7mg （ 2.4mmol ） K_2CO_3 和 285.8mg （ 1.2mmol ） N-(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯处理。混合物在 RT 下搅拌 11 小时，蒸发溶剂，把残留物溶于 EA 中，溶液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤两次，干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化（ EA:正庚烷 8:2 ）残留物。收率： 267mg （ 86%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.37 (s, 9H, tBu); 2.00 (tt, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2.95 (dt, 2H, CH_2-NH); 4.30 (t, 2H, N^9-CH_2); 6.91 (t, broad, 1H, NH); 8.70 + 8.78 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 312.2 (100%; $(M+H)^+$); 256.1 (20).

12b) N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-叔丁氧基羰基氨基)丙基))-腺嘌呤

将 370mg （ 1.19mmol ） N^9-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-6-氯嘌呤（实施例 12a ）溶解在 10ml 无水 DMF 和 5ml DIPEA 中。在 RT 下加入 449mg （ 1.8mmol ） 2S-苄氧基羰基氨基-4-氨基丁酸，混合物在 65 ℃下 50 小时。蒸发溶剂，将残留物在 EA 和饱和 NaCl 溶液（ 20% $KHSO_4$ ）之间分配。有机相用水洗涤，干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化（ EA:MeOH 8:2)残留物。收率： 331mg （ 53%）。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.39 (s, 9H, tBu); 1.73-2.21 (m, 2H, CH_2-CH(NH-Z)); 1.90 (m, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2.92 (dt, 2H, CH_2-NHBoc); 3.15 (dt, 2H, N^6H-CH_2); 3.88-4.10 (m, 1H, CH-NHZ); 4.14 (t, 2H, N^9-CH_2); 5.03 (s, 2H, CH_2-Ph); 6.91 (t, broad, 1H, NH-Boc); 7.37 (s, 5H, Ar-H); 7.55-7.81 (m, 2H, NH-Z + N^6H-CH_2); 8.13 +

8.19 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 528.2 (100%; $(M+H)^+$).

12c) N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-氨基丙基))-腺嘌呤

将 30ml （ 0.06mmol ） N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-叔丁氧基羰基氨基)丙基))-腺嘌呤（实施例 12b ）溶解在 2ml 90%强度的三氟乙酸中，溶液在 RT 下搅拌 70 分钟并浓缩，残留物与乙醚一起搅拌数次，然后将残留物溶解在水中，冻干溶液。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 428.2 (100%; $(M+H)^+$); 294.1 (90).

12d) N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-脒基丙基))-腺嘌呤

由 N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-氨基丙基))-腺嘌呤（实施例 12c ），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 77%。

MS (ES+): m/e = 470.3 (25%; $(M+H)^+$); 336.2 (100).

实施例 13

N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丁酸))-N^9-(1-(3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丙基))-腺嘌呤

由 N^6-(4-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-氨基丙基))-腺嘌呤（实施例 12c ），进行类似于实施例 4 的合成。收率： 63%。

MS (ES+): m/e = 496.3 (100%; $(M+H)^+$)。

实施例 14

N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-脒基戊基))-腺嘌呤

14a) N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-6-腺嘌呤

由 6-氯嘌呤和 N-(5-甲苯磺酰氧基戊基)氨基甲酸叔丁酯，进行类似于实施例 12a 的合成。收率： 66%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.11-1.48 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.87 (tt, 2H, CH_2); 2.97 (dt, 2H, CH_2-NHBoc); 4.28 (t, 2H, N^9-CH_2); 6.72 (t, broad, 1H, NH); 8.71 + 8.78 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 340.2 (100%; $(M+H)^+$); 284.1 (50).

14b) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-腺嘌呤

由 N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-6-氯腺嘌呤和 2S-苄氧羰基氨基-3-氨基丙酸，进行类似于实施例 12b 的合成。收率： 23%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.10-1.49 (m, 4H, 2 x CH_2; 1.36 (s, 9H, tBu); 1.62-1.88 (m, 2H, CH_2); 2.87 (dt(2H, CH_2-NHBoc); 3.68-4.98 (m, 5H, N^9-CH_2 + CH_2-CH-NHZ); 5.00 (s, 2H, CH_2-Ph); 6.75 (t, broad, 1H, NH); 8.02 + 8.20 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 542.3 (100%; $(M+H)^+$).

14c) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-氨基戊基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-(叔丁氧基羰基氨基)戊基))-腺嘌呤（实施例 14b），进行类似于实施例 12c 的合成。收率: 100%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.18-1.40 + 1.44-1.65 + 1.71-1.93 (2 m, 6H, 3 x CH_2); 2.77 (dt(2H, CH_2-NHBoc); 3.64-4.35 (m, 5H, N^9-CH_2 + CH_2CH-NHZ); 5.00 (s, 2H, CH_2-Ph); 7.66 (m, 3H, NH_3^+); 8.20 + 8.24 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 442.3 (40%; $(M+H)^+$); 308.2 (100).

14d) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-胍基戊基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-氨基戊基))-腺嘌呤（实施例 14c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 90%。

MS (ES+): m/e = 484.3 (70%; $(M+H)^+$); 350.2 (60).

实施例 15

N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)戊基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(5-氨基戊基))-腺嘌呤（实施例 14c），进行类似于实施例 4 的合成。收率：75%。

MS (ES+): m/e = 510.3 (40%; $(M+H)^+$); 376.2 (100).

实施例 16

N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-脒基丙基))-腺嘌呤

16a) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-腺嘌呤

由 N^9-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-6-氯腺嘌呤（实施例 12a）和 2S-苄氧羰基氨基-3-氨基丙酸，进行类似于实施例 12b 的合成。收率：27%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.37 (s, 9H, tBu); 1.90 (m, 2H, CH_2-CH_2-CH_2); 2.92 (dt, 2H, CH_2-NHBoc); 3.86 (m, broad, 2H, CH_2-CH(NH-Z)); 4.13 (t, 2H, N^9-CH_2); 4.40 (m, 1H, CH-NHZ); 5.01 (s, 2H, CH_2-Ph); 6.92 (t, broad, 1H, NH-Boc); 7.33 (s, 5H, Ar-H); 7.55-7.75 (m, 2H, NH-Z + N^6H-CH_2); 8.16 + 8.22 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).
MS (ES+): m/e = 514.3 (100%; $(M+H)^+$).

16b) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-氨基丙基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基))-腺嘌呤（实施例 16a），进行类似于实施例 12c 的合成。收率：100%。

MS (ES+): m/e = 414.2 (100%; $(M+H)^+$); 280.2 (70).

16c) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-胍基丙基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(3-氨基丙基))-腺嘌呤（实施例 16b），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：98%。

MS (ES+): m/e = 456.3 (40%; $(M+H)^+$); 322.2 (100).

实施例 17

N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-胍基丁基))-腺嘌呤

17a) N^9-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-6-氯嘌呤

由 6-氯嘌呤和 N-(4-甲苯磺酰氧基丁基)氨基甲酸叔丁酯，进行类似于实施例 12a 的合成。收率：66%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (m, 2H, CH_2); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.86 (tt, 2H, CH_2); 2.93 (dt, 2H, CH_2-NHBoc); 4.31 (t, 2H, N^2-CH_2); 6.79 (t, broad, 1H, NH); 8.72 + 8.78 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (ES+): m/e = 326.2 (80%; $(M+H)^+$); 270.1 (100).

17b) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-腺嘌呤

由 N^9-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-6-氯嘌呤（实施例 17a）和 2S-苄氧羰基氨基-3-氨基丙酸，进行类似于实施例 12b 的合成。收率：33%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.30 (m, 2H, CH_2); 1.35 (s, 9H, tBu); 1.75 (m, 2H, CH_2); 2.91 (dt(2H, CH_2-NHBoc); 3.71-4.34 (m,5H, CH_2-CH(NH-Z) + N^9-CH_2); 5.01 (s, 2H, CH_2-Ph); 6.89 (t, broad, 1H, NH-Boc); 7.35 (s, 5H, Ar-H); 7.46-7.73 (m, 2H, NH-Z + N^6H-CH_2); 8.10 (broad) + 8.20 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).

MS (FAB): m/e = 528.4 (100%; $(M+H)^+$).

17c) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-氨基丁基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基))-腺嘌呤（实施例 17b），进行类似于实施例 12c 的合成。收率：100%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.48 (m, 2H, CH_2); 1.87 (m, 2H, CH_2); 2.80 (dt, 2H, CH_2-NH_2); 3.69-4.02 (m, 2H, CH_2-CH(NH-Z)); 4.20 (t, 2H, N^9-CH_2); 4.36 (m,1H, CH(NH-Z)); 5.01 (s, 2H, CH_2-Ph); 7.33 (s, 5H, Ar-H); 7.64 (s, broad, 4H, NH_3^+ + N^6H-CH_2); 8.10 (broad) + 8.20 (2 s, 2H, C^6-H + C^8-H).
MS (ES+): m/e = 428.3 (50%; $(M+H)^+$); 294.2 (100).

17d) N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-胍基丁基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-氨基丁基))-腺嘌呤（实施例 17c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：78%。

MS (ES+): m/e = 470.2 (50%; $(M+H)^+$); 336.2 (100).

实施例 18

N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)丁基))-腺嘌呤

由 N^6-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸))-N^9-(1-(4-氨基丁基))-腺嘌呤（实施例 17c），进行类似于实施例 4 的合成。收率：41%。

MS (ES+): m/e = 496.3 (60%; $(M+H)^+$); 362.2 (100).

实施例 19

2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

19a) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

在 60 ℃下，将于 4ml 无水 DMF 中的 260mg（0.6mmol）2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 1a）、116.3mg

（0.9mmol）哌啶-4-羧酸和 310mg（2.4mmol）DIPEA 搅拌 16 小时。然后再加入 310mg DIPEA，混合物再在 60℃下搅拌 24 小时。蒸发溶剂，将残留物分配在 EA 和水之间，有机相先用 $KHSO_4/K_2SO_4$ 溶液洗涤，然后用 NaCl 溶液洗涤，干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化（EA）残留物。收率：219mg（69%）。

MS (ES+): m/e = 525.3 (100%; $(M+H)^+$)。

19b) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

向 3ml 无水 DMF 中顺序地加入 126mg（0.24mmol）2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯(实施例 19a)、39.3mg（0.29mmol）2-氨基-1,4,5,6-四氢嘧啶盐酸化物、86.6mg（0.264mmol）TOTU（O-((乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基)-N,N,N′,N′-四甲基脲阳离子四氟硼酸盐）（W. Konig 等人，Proceedings of 21st European Peptide Symposium 1990, E. Giralt, D. Andreu,Eds. ESCOM, Leiden, p.143）和 124mg DIPEA。溶液在 RT 下搅拌 3 小时，然后再加入 28mg DIPEA，溶液在 RT 下搅拌 12 小时。利用冰醋酸/甲苯（1:1）将反应混合物调节至 pH 6，浓缩反应溶液，将残留物分配在 EA 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液中。利用 NaCl 洗涤有机相，干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化（EA:MeOH:TEA 85:15:1.5）残留物。收率：70mg。

MS (ES+): m/e = 606.4 (60%; $(M+H)^+$); 416.3 (40); 275.7 (100)。

19c) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

将 80mg 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 19b）溶解在 16ml 预冷的 95%强度的三氟乙酸中，先在 0℃下搅拌 30 分钟，然后在 RT 下搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器中除去三氟乙酸，残余物用甲苯共蒸发三次，在乙醇/乙醚（1:2）中搅拌，用乙醚洗涤并真空干燥。收率：59mg。

MS (ES+): m/e = 550.3 (60%; $(M+H)^+$); 416.3 (100)。

实施例 20

2S-苄氧基羰基氨基-3-(1-(9-(2-脒基乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)丙酸

20a) N^9-(1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基))-6-氯嘌呤

由 6-嘌呤和 N-(2-甲苯磺酰氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯，进行类似于实施例 12a 的合成。收率： 36%。

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.24 (s, 9H, tBu); 3.40 (dt, 2H, CH_2-NHBoc); 4.35 (t, 2H, N^9-CH_2); 6.91 (t, broad, 1H, NH); 8.60 + 8.78 (2 s, 2H, C6-H + C8-H).

MS (FAB): m/e = 298.2 (100%; $(M+H)^+$).

20b) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(1-(9-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)丙酸

由 N^9-(1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基))-6-氯嘌呤（实施例 20a）和 N_α-Z-L-组氨酸，进行类似于实施例 12b 的合成。

收率： 33%。

MS (ES+): m/e = 551.3 (100%; $(M+H)^+$)。

20c) 3-(1-(9-(2-氨基乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸

由 2S-苄氧基羰基氨基-3-(1-(9-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)丙酸（实施例 20b），进行类似于实施例 12c 的合成。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 451.3 (70%; $(M+H)^+$);

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2.87-3.15 (m, 2H, Im-CH_2); 3.38-3.51 (m, 2H, CH_2-NH_2); 4.36 (m,1H, CH-NHZ); 4.60 (t, 2H, N^9-CH_2); 5.00 (s, 2H, CH_2-Ph); 7.28 (s, 5H, aryl-H); 7.62 (d, 1H, NH-Z); 8.23 + 9.05 (2 s, 2H, ImH); 8.71 + 8.88 (2 s, 2H, C6-H + C8-H).

20d) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(1-(9-(2-脒基乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)丙酸

由 3-(1-(9-(2-氨基乙基)-9H-嘌呤-6-基)-1H-咪唑-4-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸（实施例 20c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：38%。

MS (ES+): m/e = 493.3 ($(M+H)^+$)。

实施例 21

2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(4-脒基环己基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸

21a) N^9-(3-(2R-(苄氧基羰基氨基)丙酸)叔丁酯))-6-氯嘌呤

由 6-嘌呤和 N-苄氧基羰基-D-丝氨酸叔丁酯，进行类似于实施例 1a 的合成。

MS (FAB): m/e = 432.2 (100%; $(M+H)^+$); 376.1 (30)。

21b) 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

由 4-氨基-1-(叔丁氧基羰基氨基)环己烷和 N^9-(3-(2R-(苄氧基羰基氨基)丙酸)叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 21a），进行类似于实施例 1b 的合成。收率：55%。

MS (FAB): m/e = 610.3 (100%; $(M+H)^+$)。

21c) 3-(6-(N-(4-氨基环己基)氨基)-嘌呤-9-基)-2R-苄氧基羰基氨基丙酸

由 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(4-(叔丁氧基羰基氨基)环己基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 21b），进行类似于实施例 1c 的合成。收率：100%。

MS (ES+): m/e = 454.2 (50%; $(M+H)^+$)。

21d) 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(4-脒基环己基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸

由 3-(6-(N-(4-氨基环己基)氨基)-嘌呤-9-基)-2R-苄氧基羰基氨基丙酸（实施例 21c），进行类似于实施例 1d 的合成。收率：80%。

MS (ES+): m/e = 496.3 (50%; $(M+H)^+$)。

实施例 22

2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(3-脒基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸

22a) 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(3-(叔丁氧基羰基氨基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

由 3-氨基甲基-1-(叔丁氧基羰基氨基甲基)苯和 N^9-(3-(2R-(苄氧基羰基氨基)丙酸)叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 21a），进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 51%。

MS (ES+): m/e = 632.3 (100%; $(M+H)^+$)。

22b) 3-(6-(N-(3-氨基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)-2R-苄氧基羰基氨基丙酸

由 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(4-叔丁氧基羰基氨基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 22a），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 476.2 ($(M+H)^+$; 50%); 342.2 (70)。

22c) 2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(N-(3-脒基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)丙酸

由 3-(6-(N-(3-氨基甲基苄基)氨基)-嘌呤-9-基)-2R-苄氧基羰基氨基丙酸（实施例 22b），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 30%。

MS (ES+): m/e = 518.3 ($(M+H)^+$; 20%)。

实施例 23

3-(6-((4-(苯并咪唑-2-基氨基)丁基)氨基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸

23a) 1-(4-叔丁氧基羰基氨基丁基)-3-(2-硝基苯基)硫脲

在 0 ℃下，在 0.97g （ 5.15mmol ） 4-(叔丁氧基羰基氨基丁基)-1-胺的 25ml 无水 DMF 溶液中滴加 0.928g （ 5.15mmol ）异硫代氰酸 2-硝基苯基酯的 5ml 无水 DMF 溶液。蒸馏出溶剂，通过硅胶色谱纯化（ EA:正庚烷 1:2 至 1:1 ）残留物。收率： 1.8g （ 95% ）。

MS (ES+): m/e = 369.2 ($(M+H)^+$; 100%)。

23b) 3-(2-氨基苯基)-1-(4-叔丁氧基羰基氨基丁基)硫脲

将 1.78g （ 4.8mmol ） 1-(4-叔丁氧基羰基氨基丁基)-3-(2-硝基苯

基)硫脲（实施例 23a ）溶解在 120ml 甲醇中，室温下在 1g Pd/C 上氢化（ 1 巴） 3 小时。过滤出催化剂，浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化（ EA:正庚烷 1:1 ）残留物。收率： 1.4g 。

23c) 4-(苯并咪唑-2-基氨基)-1-(叔丁氧基羰基氨基)丁烷

向于 30ml 乙醇的 1.4g （ 4.14mmol ） 3-(2-氨基苯基)-1-(4-叔丁氧基羰基氨基丁基)硫脲（实施例 23b ）中加入 1.79g （ 8.28mmol ）黄色氧化汞和 27mg 硫粉，反应混合物在 50 － 55 ℃下加热 3 小时。吸滤固体并用乙醇洗涤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化（ DCM:甲醇 9:5 ，然后 9:1 ）产物。收率： 43%。

MS (ES+): m/e = 305.2 ($(M+H)^+$; 100%)。

23d) 4-(苯并咪唑-2-基氨基)-1-氨基丁烷

在 0 ℃下，将 198mg （ 0.65mmol ） 4-(苯并咪唑-2-基氨基)-1-(叔丁氧基羰基氨基)丁烷（实施例 23c ）溶解在 20ml 95%强度的三氟乙酸中，并在 0 ℃下搅拌 2 小时，然后在 30 分钟内在 RT 下浓缩。残留物与甲苯一起共蒸发三次，然后与乙醚搅拌，和用戊烷洗涤并真空干燥。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 205.2 ($(M+H)^+$; 100%)。

23e) 3-(6-((4-(苯并咪唑-2-基氨基)丁基)氨基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯

由 4-(苯并咪唑-2-基氨基)-1-氨基丁烷（实施例 23d ）和 N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 1a ），进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 32%。

MS (ES+): m/e = 600.3 ((100%; $M+H)^+$)。

23f) 3-(6-((4-(苯并咪唑-2-基氨基)丁基)氨基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸

由 3-(6-((4-(苯并咪唑-2-基氨基)丁基)氨基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯（实施例 23e ），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 544.2 ($(M+H)^+$; 70%)。

实施例 24

2 S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

24a) 3-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯

由 4-(氨基甲基)哌啶和 N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 1a），进行类似于实施例 1b 的合成。收率： 96.4%。

MS (ES+): m/e = 510.3 (100%; $(M+H)^+$)。

24b) 3-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸

由 3-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯（实施例 24a），进行类似于实施例 1c 的合成。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 454.3 ($(M+H)^+$; 30%)。

24c) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

由 3-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)-2S 苄氧基羰基氨基丙酸（实施例 24b），进行类似于实施例 4 的合成。收率： 95%。

MS (ES+): m/e = 522.3 ($(M+H)^+$; 40%)。

实施例 25

2R-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

由 N^9-(3-(2R-(苄氧基羰基氨基)丙酸)叔丁酯))-6-氯嘌呤（实施例 21a），进行类似于实施例 24 的合成。

MS (ES+): m/e = 522.3 ($(M+H)^+$; 20%)。

实施例 26

2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-(脒基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

由 3-(6-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)-2S 苄氧基羰基氨基丙酸（实施例 24b），进行类似于实施例 1d 的合成。收率： 74%。

MS (ES+): m/e = 496.3 ($(M+H)^+$; 40%)。

实施例 27

2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(3-(3-苄基脲基)苯基硫烷基)喋呤-9-基)丙酸

27a) 3-(6-(3-氨基苯基硫烷基)喋呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯

在 DMF 和 DIPEA 中搅拌 0.602mmol 3-巯基苯胺和 0.602mmol N^9-(3-(2S-(苄氧基羰基氨基)丙酸叔丁酯))-6-氯喋呤（实施例 1a ） 12 小时。浓缩反应溶液，将残留物分配在 EA 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液之间，相分离，利用半饱和的 $NaHCO_3$ 溶液和 NaCl 溶液洗涤有机相，干燥并浓缩，通过硅胶色谱纯化（ EA:庚烷 1:1 ）产物。收率： 190mg 。MS (ES+): m/e = 521.3 ($(M+H)^+$; 100%)。

27b) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(3-(3-苄基脲基)苯基硫烷基)喋呤-9-基)丙酸叔丁酯

通过注射器将于 1ml 乙腈中的 46.1mg 异氰酸苄基酯加入到于 3ml 无水乙腈中的 3-(6-(3-氨基苯基硫烷基)喋呤-9-基)-2S-苄氧基羰基氨基丙酸叔丁酯（实施例 27a ）中。混合物在 RT 下搅拌 48 小时并浓缩，通过硅胶色谱纯化（ DCM:EA 7:3 至 1:1 ）残留物。收率： 205mg 。MS (ES+): m/e = 654.4 ($(M+H)^+$; 100%)。

27c) 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(3-(3-苄基脲基)苯基硫烷基)喋呤-9-基)丙酸

由 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(3-(3-苄基脲基)苯基硫烷基)喋呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 27b ），进行类似于 1c 的合成。收率： 100%。MS (ES+): m/e = 598.4 ($(M+H)^+$; 100%)。

实施例 28

2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)喋呤-9-基)丙酸

28a) 2S-氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)喋呤-9-基)丙酸叔丁酯

将 1.7g 2S-苄氧基羰基氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)喋呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 19a ）溶解在 200ml AcOH 中并在 H_2 压力为 1atm 下在 Pd/C 上氢化。过滤催化剂，蒸出溶剂并冻干残留物。收率： 100%。

MS (ES+): m/e = 391.3 ($(M+H)^+$; 100%)。

28b) 2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

在 0 ℃下，利用 230mg （ 1mmol ） N-(新戊氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺和 0.17ml DIPEA 处理于 4ml DMF 中的 390mg （ 1mmol ） 2S-氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 28a ），之后慢慢温热，在 RT 下搅拌 12 小时。浓缩反应混合物，通过硅胶色谱纯化（ Lobar-C， DCM： MeOH:AcOH:H_2O 90:10:1:1 ）残留物。收率： 540mg 。

MS (ES+): m/e = 505.4 ($(M+H)^+$; 100%)。

28c) 2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

将 505mg （ 1mmol ） 2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-羧基哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 28b ）溶解在 10ml 乙腈中，利用 250mg DCCI 和 184mg 五氟苯酚处理，然后在 RT 下搅拌 30 分钟。过滤混合物，浓缩母液，将残留物溶于 5ml DMF 中，利用 200mg 2-氨基-1,4,5,6-四氢嘧啶处理并在 RT 下搅拌 12 小时。真空蒸出溶剂，色谱纯化（ Lobar-C, DCM:MeOH:AcOH:H_2O 98:8:0.8:0.8 ）残留物。收率: 270mg 。

MS (ES+): m/e = 586.5 ($(M+H)^+$; 100%)。

28d) 2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

由 2S-新戊氧基羰基氨基-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 28c ），进行类似于实施例 19c 的合成。收率： 94%。

MS (ES+): m/e = 530.4 ($(M+H)^+$; 20%)。

实施例 29

2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基)-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

29a) 2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基) -3-(6-(4-羧基吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

由 N-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基) 琥珀酰亚胺和 2S-氨基-3-(6-(4-羧基吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 28a），进行类似于实施例 28b 的合成。收率： 85%。

MS (ES+): m/e = 583.4 ($(M+H)^+$; 100%)。

29b) 2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基)-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯

由 2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基)-3-(6-(4-羧基吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 29a），进行类似于实施例 28c 的合成。收率: 75%。

MS (ES+): m/e = 664.5 ($(M+H)^+$; 30%)。

29c) 2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基)-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸

由 2S-(1-金刚烷基甲氧基羰基氨基)-3-(6-(4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基氨基甲酰基)吡啶-1-基)嘌呤-9-基)丙酸叔丁酯（实施例 29b），进行类似于实施例 19c 的合成。产率： 100 %。

MS (ES+): m/e = 608.4 ($(M+H)^+$; 10%)。

药理试验

作为一种试验方法，下文描述了对蝮蛇毒素与人玻连蛋白受体(VnR)结合的抑制，由此测得了本发明化合物对玻连蛋白受体的拮抗作用（$\alpha_v\beta_3$ ELISA 试验；在列举试验结果时，该试验方法被缩写为“K/VnR”）。

纯化蝮蛇毒素

蝮蛇毒素的纯化是根据如 Dennis 等人在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87,2471-2475 和 PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321 中描述的方法进行的。

纯化人玻连蛋白受体（$\alpha_v\beta_3$）

人玻连蛋白受体是根据 Pytela 等人的方法（ Methods Enzymol.

1987, 144, 475）从人胎盘中获得的。人玻连蛋白受体$\alpha_v\beta_3$还可从一些细胞系（如293细胞、人胚胎肾细胞系）获得，用DNA序列协同转染得到玻连蛋白受体的α_v亚单位和β_3亚单位，该亚单位可用辛基配糖物提取，然后通过伴刀豆球蛋白A、肝素琼脂糖和S-300色谱纯化。

单克隆抗体

对玻连蛋白受体的β_3亚单位有特异性的鼠单克隆抗体是根据Newman等人的方法（Blood, 1985,227-232）或类似的方法制得的。与辣根过氧化酶结合的兔Fab 2抗鼠Fc（抗鼠Fc HRP）是从Pel Freeze获得的（序号为No. 715 305-1）。

ELISA试验

物质抑制蝮蛇毒素结合玻连蛋白受体的能力可通过使用ELISA试验测定。为此，可根据Dennis等人的方法（描述在PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321中），将Nunc 96-孔微滴定板涂上蝮蛇毒素（0.002mg/ml）溶液，然后用PBS/0.05%吐温-20洗涤所述板两次并通过利用于pH = 7的Tris-HCl（50mM）、NaCl（100mM）、$MgCl_2$（1mM）、$CaCl_2$（1mM）、$MnCl_2$（1mM）中的牛血清蛋白（BSA，0.5%，RIA级或更好）孵育而封阻。已知抑制剂和试验物质的溶液被制备成于试验缓冲液（BSA (0.5%, RIA级或更好，于pH = 7的Tris-HCl（50mM）、NaCl（100mM）、$MgCl_2$（1mM）、$CaCl_2$（1mM）、$MnCl_2$（1mM））中的浓度为2×10^{-12}至2×10^{-6}mol/*l*的溶液。倒空封阻的板，在每种情况下，向每个孔中加入0.025ml该溶液，该溶液含一定浓度（2×10^{-12}至2×10^{-6}mol/*l*）的已知抑制剂或试验物质。把0.025ml玻连蛋白受体于试验缓冲液中的溶液（0.03mg/ml）吸移至板的每个孔中，将板在摇荡器上于室温下孵育60－180分钟；与此同时，在试验缓冲液（0.0015mg/ml）中制成对玻连蛋白受体β_3亚单位有特异性的鼠单克隆抗体的溶液（6ml/板）。向该溶液中加入第二兔抗体（0.001ml储存溶液/6ml鼠单克隆抗-β_3抗体溶液），所述第二兔抗体是抗鼠Fc HRP抗体结合物；在受体-抑制剂孵育期间孵育鼠抗-β_3抗体和兔抗鼠

Fc HRP 抗体结合物的混合物。用含 0.05%吐温-20 的 PBS 溶液洗涤试验板四次，在各种情况下，将 0.05ml/孔的抗体混合物吸移至板的每个孔中并孵育 60 － 180 分钟。用 PBS/0.05%吐温-20 洗涤板四次，然后以用含 0.67mg/ml 邻苯二胺和 0.012% H_2O_2 的 PBS 溶液以 0.05ml/孔的量显色。另外，可使用于含 Na_3PO_4 和柠檬酸的缓冲液（pH 5）中的邻苯二胺。利用 1N H_2SO_4（0.05ml/孔）使颜色的显色停止。在 492-405nm 之间测定每个孔的吸收并通过常规方法评估数据。

得到的试验结果如下:

实施例 化合物	K/VnR 于 10μM 时的抑制(%)	K/VnR IC_{50} (μM)
1	75	1.1
2	80	0.7
3	77	2.2
4	93	0.15
12	86	0.58
13	92	0.19
14	84	0.65
14c	22	
15	92	0.21
16	85	0.54
16b	29	
17	92	0.17
18	95	0.075
19	97	0.004
23	93	0.16
24	95	0.052
25	89	0.345
26	91	0.36