



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107708701 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201680038197.5

维塔·欧佐拉 埃德加·苏娜

(22)申请日 2016.06.23

开瑞尔·舒宾

(30)优先权数据

62/186,468 2015.06.30 US

62/328,277 2016.04.27 US

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 康艳青 姚开丽

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.28

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/039032 2016.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/003822 EN 2017.01.05

(71)申请人 纽拉德有限公司

地址 以色列特拉维夫市

(72)发明人 斯科特·L·达克斯

詹姆斯·约瑟夫·孟瑟

权利要求书19页 说明书150页 附图48页

(54)发明名称

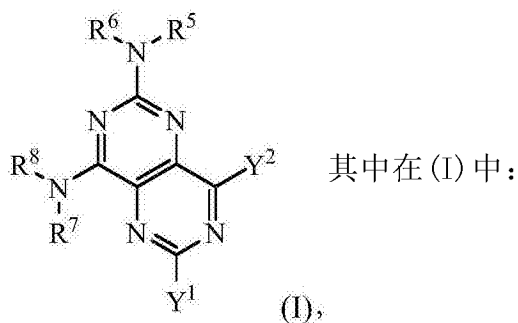
新颖呼吸控制调节化合物以及其制备和使用方法

(57)摘要

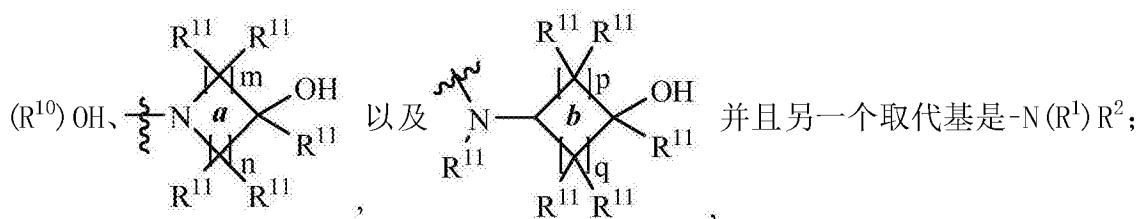
本发明包括可用于预防和/或治疗对其有需要的受试者的呼吸控制疾病或障碍的化合物。本发明还包括在对其有需要的受试者中预防和/或治疗呼吸系统疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的本发明的化合物和/或组合物。本发明进一步包括在对其有需要的受试者中预防呼吸节律不稳定或使呼吸节律稳定的方法,所述方法包括向所述受试者给予治疗有效量的本发明的化合物和/或组合物。

序列表		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42		43		44		45		46		47		48		49		50		51		52		53		54		55		56		57		58		59		60		61		62		63		64		65		66		67		68		69		70		71		72		73		74		75		76		77		78		79		80		81		82		83		84		85		86		87		88		89		90		91		92		93		94		95		96		97		98		99		100		101		102		103		104		105		106		107		108		109		110		111		112		113		114		115		116		117		118		119		120		121		122		123		124		125		126		127		128		129		130		131		132		133		134		135		136		137		138		139		140		141		142		143		144		145		146		147		148		149		150		151		152		153		154		155		156		157		158		159		160		161		162		163		164		165		166		167		168		169		170		171		172		173		174		175		176		177		178		179		180		181		182		183		184		185		186		187		188		189		190		191		192		193		194		195		196		197		198		199		200		201		202		203		204		205		206		207		208		209		210		211		212		213		214		215		216		217		218		219		220		221		222		223		224		225		226		227		228		229		230		231		232		233		234		235		236		237		238		239		240		241		242		243		244		245		246		247		248		249		250		251		252		253		254		255		256		257		258		259		260		261		262		263		264		265		266		267		268		269		270		271		272		273		274		275		276		277		278		279		280		281		282		283		284		285		286		287		288		289		290		291		292		293		294		295		296		297		298		299		300		301		302		303		304		305		306		307		308		309		310		311		312		313		314		315		316		317		318		319		320		321		322		323		324		325		326		327		328		329		330		331		332		333		334		335		336		337		338		339		340		341		342		343		344		345		346		347		348		349		350		351		352		353		354		355		356		357		358		359		360		361		362		363		364		365		366		367		368		369		370		371		372		373		374		375		376		377		378		379		380		381		382		383		384		385		386		387		388		389		390		391		392		393		394		395		396		397		398		399		400		401		402		403		404		405		406		407		408		409		410		411		412		413		414		415		416		417		418		419		420		421		422		423		424		425		426		427		428		429		430		431		432		433		434		435		436		437		438		439		440		441		442		443		444		445		446		447		448		449		450		451		452		453		454		455		456		457		458		459		460		461		462		463		464		465		466		467		468		469		470		471		472		473		474		475		476		477		478		479		480		481		482		483		484		485		486		487		488		489		490		491		492		493		494		495		496		497		498		499		500		501		502		503		504		505		506		507		508		509		510		511		512		513		514		515		516		517		518		519		520		521		522		523		524		525		526		527		528		529		530		531		532		533		534		535		536		537		538		539		540		541		542		543		544		545		546		547		548		549		550		551		552		553		554		555		556		557		558		559		560		561		562		563		564		565		566		567		568		569		570		571		572		573		574		575		576		577		578		579		580		581		582		583		584		585		586		587		588		589		590		591		592		593		594		595		596		597		598		599		600		601		602		603		604		605		606		607		608		609		610		611		612		613		614		615		616		617		618		619		620		621		622		623		624		625		626		627		628		629		630		631		632		633		634		635		636		637		638		639		640		641		642		643		644		645		646		647		648		649		650		651		652		653		654		655		656		657		658		659		660		661		662		663		664		665		666		667		668		669		670		671		672		673		674		675		676		677		678		679		680		681		682		683		684		685		686		687		688		689		690		691		692		693		694		695		696		697		698		699		700		701		702		703		704		705		706		707		708		709		710		711		712		713		714		715		716		717		718		719		720		721		722		723		724		725		726		727		728		729		730		731		732		733		734		735		736		737		738		739		740		741		742		743		744		745		746		747		748		749		750		751		752		753		754		755		756		757		758		759		760		761		762		763		764		765		766		767		768		769		770		771		772		773		774		775		776		777		778		779		780		781		782		783		784		785		786		787		788		789		790		791		792		793		794		795		796		797		798		799		800		801		802		803		804		805		806		807		808		809		810		811		812		813		814		815		816		817		818		819		820		821		822		823		824		825		826		827		828		829		830		831		832		833		834		835		836		837		838		839		840		841		842		843		844		845		846		847		848		849		850		851		852		853		854		855		856		857		858		859		860		861		862		863		864		865		866		867		868		869		870		871		872		873		874		875		876		877		878		879		880		881		882		883		884		885		886		887		888		889		890		891		892		893		894		895		896		897		898		899		900		901		902		903		904		905		906		907		908		909		910		911		912		913		914		915		916		917		918		919		920		921		922		923		924		925		926		927		928		929		930		931		932		933		934		935		936		937		938		939		940		941		942		943		944		945		946		947		948		949		950		951		952		953		954		955		956		957		958		959		960		961		962		963		964		965		966		967		968		969		970		971		972		973		974		975		976		977		978		979		980		981		982		983		984		985		986		987		988		989		990		991		992		993		994		995		996		997		998		999		1000		1001		1002		1003		1004		1005		1006		1007		1008		1009		1010		1011		1012		1013		1014		1015		1016		1017		1018		1019		1020		1021		1022		1023		1024		1025		1026		1027		1028		1029		1030		1031		1032		1033		1034		1035		1036		1037		1038		1039		1040		1041		1042		1043		1044		1045		1046		1047		1048		1049		1050		1051		1052		1053		1054		1055		1056		1057		1058		1059		1060		1061		1062		1063		1064		1065		1066		1067		1068		1069		1070		1071		1072		1073		1074		1075		1076		1077		1078		1079		1080		1081		1082		1083		1084		1085		1086		1087		1088		1089		1090		1091		1092		1093		1094		1095		1096		1097		1098		1099		1100		1101		1102		1103		1104		1105		1106		1107		1108		1109		1110		1111		1112		1113		1114		1115		1116		1117		1118		1119		1120		1121		1122		1123	
-----	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	---	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	-----	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--	------	--

1. 一种具有式 (I) 的化合物, 或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



选自由 Y^1 以及 Y^2 组成的组的取代基中的一个选自由以下组成的组: $-N(R^1)-L-C(R^9)$



R^1 、 R^5 以及 R^7 独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 烷基;

R^2 选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

R^9 以及 R^{10} 独立地选自由以下组成的组: H 以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基; 或 R^9 以及 R^{10} 与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的 C_3 - C_6 环烷基基团;

R^{11} 的每种情况独立地选自由以下组成的组: H 以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基; 其中环 b 内的 $-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-$ 基团任选地被与环 b 稠合的任选地取代的 1,2-亚苯基基团替换;

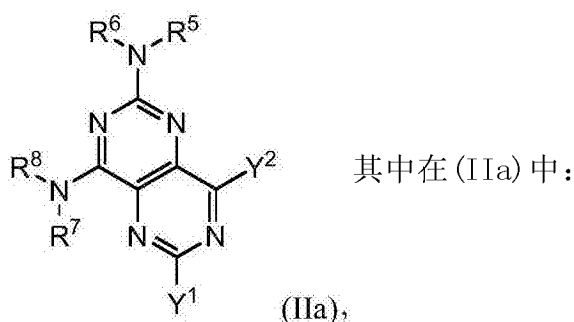
每次出现的 L 是独立任选地取代的 C_1 - C_3 -亚烷基;

m 以及 n 独立地选自由 1、2、3 以及 4 组成的组, 以使得 $2 \leq (m+n) \leq 4$;

p 以及 q 独立地选自由 0、1、2、3 以及 4 组成的组, 以使得 $2 \leq (p+q) \leq 4$;

其前提条件是所述烷基基团不被羟基基团取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述具有式 (I) 的化合物是具有式 (IIa) 的化合物, 或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



选自由 Y^1 以及 Y^2 组成的组的取代基中的一个是 $-L-C(R^9)(R^{10})OH$,并且另一个取代基是 $-N(R^1)R^2$;

R^1 、 R^5 以及 R^7 独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 烷基;

R^2 选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

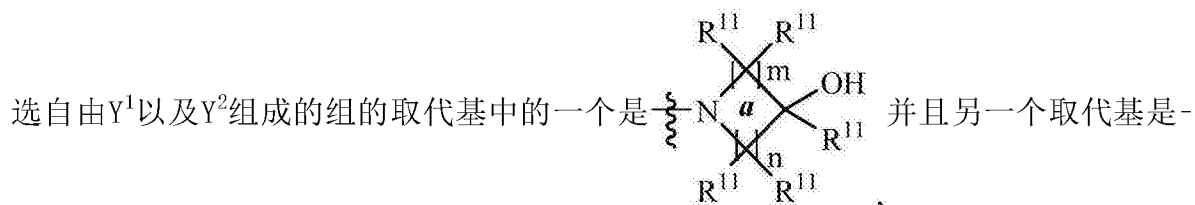
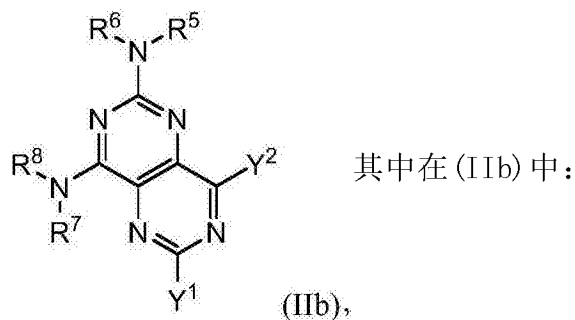
R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

R^9 以及 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基;或 R^9 以及 R^{10} 与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的 C_3 - C_6 环烷基基团;

L是任选地取代的 C_1 - C_3 亚烃基;并且

其前提条件是所述烷基基团不被羟基基团取代。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述具有式(I)的化合物是具有式(IIb)的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



$N(R^1)R^2$;

R^1 、 R^5 以及 R^7 独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 烷基;

R^2 选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;L是任选地取代的 C_1 - C_3 亚烃基;并且

R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

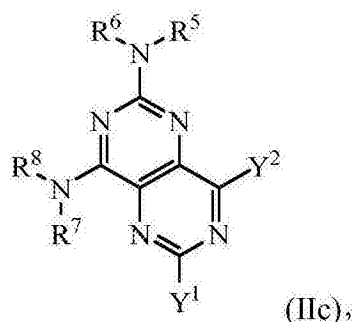
R^{11} 的每种情况独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基;

L是任选地取代的 C_1 - C_3 亚烃基;

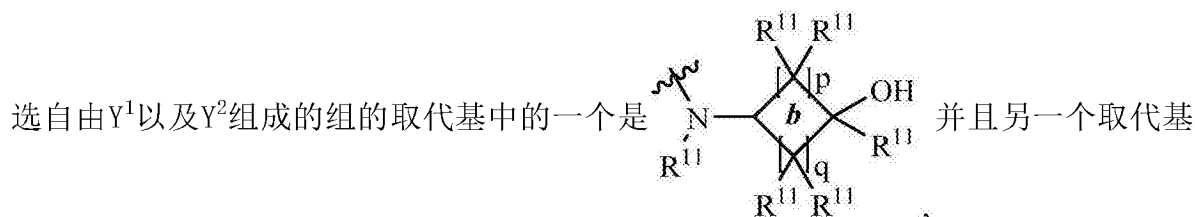
m以及n独立地选自由1、2、3以及4组成的组,以使得 $2 \leq (m+n) \leq 4$;

其前提条件是所述烷基基团不被羟基基团取代。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述具有式(I)的化合物是具有式(IIc)的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



其中在(IIc)中:



是 $-N(R^1)R^2$;

R^1 、 R^5 以及 R^7 独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 烷基;

R^2 选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

R^9 以及 R^{10} 独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基;或 R^9 以及 R^{10} 与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的 C_3 - C_6 环烷基基团;

R^{11} 的每种情况独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基;其中环b内的 $-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2$ -基团任选地被与环b稠合的任选地取代的1,2-亚苯基基团替换;

每次出现的L是独立任选地取代的 C_1 - C_3 -亚烷基;

p以及q独立地选自由0、1、2、3以及4组成的组,以使得 $2 \leq (p+q) \leq 4$;

其前提条件是所述烷基基团不被羟基基团取代。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中

每次出现的烷基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代: C_1 - C_6 烷基、F、Cl、Br、I以及CN;

每次出现的环烷基、烯基或炔基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代: C_1 - C_6 烷基、F、Cl、Br、I以及CN;

每次出现的苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、F、Cl、Br、I、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-S(=O)_{0-2}(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-C(=O)OH$ 以及 $-C(=O)OC_1-C_6\text{烷基}$ 。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中 R^1 、 R^5 以及 R^7 是H。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃烷基。
8. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁹以及R¹⁰是H。
9. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁹以及R¹⁰是CH₃。
10. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;并且R¹⁰是CH₃。
11. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:
 - 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4);
 - 2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6);
 - 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8);
 - 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10);
 - (S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12);
 - (R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14);
 - 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇(16);
 - (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(18);
 - (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(20);
 - 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(22);
 - 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24);
 - 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26);
 - 2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27);
 - 2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(28);
 - 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31);
 - 1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32);
 - 1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33);
 - 2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇(34);
 - 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36)
 - 1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)
 - 1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)
 - 1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42)
 - 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44)
 - 1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-

丙-2-醇 (46)

1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (47)

2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (48)

2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (49)

2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (52)

2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (54)

2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (56)

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (58)

2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (60)

2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (62)

2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (64)

3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (67)

1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇 (71)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇 (72)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (73)

3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇 (74)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (76)

(1R,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77)

(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (78)

(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (79)

(1R,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80)

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81)

(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (82)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (83)

(1S,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87)

2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇 (90)

2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91)

- 2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇(92)
- 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94)
- 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(95)
- 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(96)
- 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97)
- 1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99)
- (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(100)
- (S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(101)
- 1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103)
- (R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104)
- (S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105)
- 1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(107)
- 1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(109)
- 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111)
- (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(113)
- (R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115)
- 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(117)
- 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119)
- (1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(123)
- (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(125)
- (1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(127)
- (1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(129)
- (1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131)
- (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133)
- (1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135)

- (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137)
- (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139)
- (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141)
- (S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142)
- (S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143)
- (R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144)
- (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(145)
- 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇(146)
- 1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(147)
- 2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(149)
- 2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(154)
- (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇(155)
- (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156)
- (R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(158)
- (S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159)
- 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162)
- 1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163)
- (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(165)
- (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(166)
- (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168)
- (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(169)
- (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(174)
- (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(175)

其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体；以及其任何组合。

12. 如权利要求1所述的化合物，其中所述盐包括酸加成盐，并且所述酸是选自以下组成的组中的至少一种：硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、葡萄糖醛酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、扁桃酸、双羟萘酸、4-羟基苯甲酸、

苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、褐藻酸、苯磺酸、泛酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对-甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、 β -羟丁酸、水杨酸、半乳糖酸以及半乳糖醛酸,以及其任何组合。

13.1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的至少一种结晶盐,其选自由以下组成的组:

(viii) 结晶盐酸盐(31a),其具有根据图3A的XRPD光谱;根据图3B的XRPD峰;和/或根据图3C的DSC光谱;

(xiv) 结晶双盐酸盐(31b),其具有根据图4A的XRPD光谱;根据图4B的XRPD峰;和/或根据图4C的DSC光谱;

(xv) 结晶丙二酸氢盐(31c),其具有根据图5A的XRPD光谱;根据图5B的XRPD峰;和/或根据图5C的DSC光谱;

(xvi) 结晶马来酸氢盐形式Male-A(31d-1),其具有根据图6A的XRPD光谱;根据图6B的XRPD峰;和/或根据图6C的DSC光谱;

(xvii) 结晶马来酸氢盐形式Male-B(31d-2),其具有根据图7A的XRPD光谱;根据图7B的XRPD峰;和/或根据图7C的DSC光谱;

(xviii) 结晶富马酸氢盐(31e),其具有根据图8A的XRPD光谱;根据图8B的XRPD峰;和/或根据图8C的DSC光谱;

(xix) 结晶L(+)-酒石酸氢盐(31f),其具有根据图9A的XRPD光谱;根据图9B的XRPD峰;根据图9C的DSC光谱;

(xx) 结晶D,L-扁桃酸盐(31g),其具有根据图10A的XRPD光谱;根据图10B的XRPD峰;和/或根据图10C的DSC光谱;

(xxi) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-A(31h-1),其具有根据图11A的XRPD光谱;根据图11B的XRPD峰;和/或根据图11C的DSC光谱;

(xxii) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-B(31h-2),其具有根据图12A的XRPD光谱;根据图12B的XRPD峰;和/或根据图12C的DSC光谱;

(xxiii) 结晶甲磺酸盐(31i),其具有根据图13A的XRPD光谱;根据图13B的XRPD峰;和/或根据图13C的DSC光谱;

(xxiv) 结晶糖精盐(31j),其具有根据图14A的XRPD光谱;根据图14B的XRPD峰;和/或根据图14C的DSC光谱;

以及其任何混合物。

14. 一种药物组合物,其包含至少一种如权利要求1-4中任一项所述的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

15. 如权利要求14所述的化合物,其进一步包含选自由以下组成的组的至少一种另外的药剂:多沙普仑、多沙普仑的对映异构体、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。

16. 如权利要求15所述的组合物,其中所述化合物以及所述另外的药剂在所述组合物中是物理上混合的或物理上分离的。

17. 如权利要求14所述的组合物,其进一步包含至少一种导致呼吸控制变化的另外的药剂。

18. 如权利要求17所述的组合物,其中所述另外的药剂是选自由以下组成的组中的至少一种:阿片类麻醉药、苯并二氮杂卓、镇静剂、安眠药、催眠药、丙泊酚、以及其任何组合。

19. 如权利要求15或17所述的组合物,其中所述化合物以及所述另外的药剂在所述组合物中是物理上混合的或物理上分离的。

20. 如权利要求14所述的组合物,其中在向受试者口服给予之后,所述组合物允许改变所述化合物的递送。

21. 如权利要求20所述的组合物,其中所述组合物最大限度地减少将所述化合物递送至所述受试者的胃并且最大限度地增加将所述化合物递送至所述受试者的肠。

22. 如权利要求14所述的组合物,其中所述组合物包括肠溶包衣。

23. 如权利要求14所述的组合物,其中所述化合物包含在药学上合适的胶囊中。

24. 如权利要求23所述的组合物,其中所述胶囊含有所述化合物的颗粒或粉末,或所述化合物与所述载体或赋形剂的混合物。

25. 如权利要求24所述的组合物,其中所述赋形剂包括结合剂、崩解剂、稀释剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、抗微生物防腐剂、着色剂或调味剂。

26. 如权利要求24所述的组合物,其中所述胶囊是经肠溶包衣的,但是所述化合物的颗粒或粉末是未经肠溶包衣的。

27. 如权利要求24所述的组合物,其中在置于所述胶囊中之前,所述化合物的颗粒或粉末用肠溶包衣来包衣。

28. 如权利要求27所述的组合物,其中所述化合物的颗粒或粉末用多种肠溶包衣来包衣,以便将药物递送至所述受试者的肠的不同区域。

29. 如权利要求24所述的组合物,其中所述化合物的颗粒或粉末的至少一部分是经肠溶包衣的。

30. 如权利要求24所述的组合物,其中所述胶囊使用与包衣所述化合物的颗粒或粉末的肠溶包衣不同的肠溶包衣来包衣。

31. 如权利要求14所述的组合物,其中所述化合物包衣在基体颗粒上以便形成核心。

32. 如权利要求31所述的组合物,其中所述基体颗粒是未经肠溶包衣的,并且所述组合物包含在经肠溶包衣的药学上可接受的胶囊中。

33. 如权利要求31所述的组合物,其中所述核心用肠溶包衣来包衣,从而形成经肠溶包衣的珠粒。

34. 如权利要求33所述的组合物,其中所述肠溶包衣珠粒包含在药学上可接受的胶囊中。

35. 如权利要求34所述的组合物,其中所述胶囊含有用多种肠溶包衣来包衣的珠粒,以使得所述胶囊将所述化合物递送至所述受试者的肠的不同区域。

36. 如权利要求34所述的组合物,其中所述胶囊的内含物溶解或悬浮在药学上可接受的液体中以便提供液体填充胶囊。

37. 如权利要求36所述的组合物,其中所述胶囊是经肠溶包衣的,但是包含在其中的液体制剂不包含肠溶包衣。

38. 一种预防或治疗对其有需要的受试者的呼吸控制障碍或疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给予有效量的至少一种如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述呼吸控制障碍或疾病是选自由以下组成的组中的至少一种:呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、缺氧、高碳酸血症、慢性阻塞性肺病(COPD)、婴儿猝死综合征(SIDS)、先天性中枢性通气不足综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、中风、杜氏肌营养不良、以及脑和脊髓外伤性损伤。

40. 如权利要求39所述的方法,其中所述呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。

41. 如权利要求38所述的方法,其中进一步向所述受试者给予可用于治疗所述呼吸障碍或疾病的至少一种药剂。

42. 如权利要求41所述的方法,其中所述药剂是选自由以下组成的组中的至少一种:多沙普仑、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。

43. 如权利要求41所述的方法,其中所述化合物以及所述药剂分开地向所述受试者给予。

44. 如权利要求41所述的方法,其中所述化合物以及所述药剂共同向所述受试者给予,进一步其中在向所述受试者给予时,所述化合物以及所述药剂是物理上混合的或物理上分离的。

45. 如权利要求38所述的方法,其中进一步向所述受试者给予至少一种改变所述受试者的正常呼吸控制的另外的治疗剂。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述至少一种另外的药剂选自由以下组成的组:阿片类麻醉药、苯并二氮杂卓、镇静剂、安眠药、催眠药、丙泊酚、以及其任何组合。

47. 如权利要求38所述的方法,其中结合使用机械通气装置或气道正压装置来对所述受试者给予所述化合物。

48. 如权利要求38所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物或鸟。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述哺乳动物是人类。

50. 如权利要求38所述的方法,其中所述化合物通过选自由以下组成的组的至少一种途径来向所述受试者给予:鼻内、吸入、局部、口服、经颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌肉内、皮下、经皮、硬膜外、鞘内以及静脉内途径。

51. 如权利要求38所述的方法,其中所述至少一种化合物选自由以下组成的组:

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4);

2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6);

3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8);

1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10);

(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12);

- (R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14)；
2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇(16)；
(S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(18)；
(R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(20)；
3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(22)；
1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24)；
3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26)；
2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27)；
2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(28)；
1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)；
1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32)；
1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33)；
2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇(34)；
1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36)；
1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)；
1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)；
1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42)；
1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44)；
1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46)；
1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(47)；
2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(48)；
2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(49)；
2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52)；
2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(54)；
2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)；
2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(58)；
2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇

(60)

2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇

(62)

2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (64)

3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (67)

1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇 (71)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇 (72)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇

(73)

3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇 (74)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (76)

(1R,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇

(77)

(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇

(78)

(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇

(79)

(1R,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇

(80)

(2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81)

(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (82)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (83)

(1S,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87)

2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇 (90)

2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91)

2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (92)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (94)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95)

1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (96)

1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (97)

1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (99)

(R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100)

(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (101)

1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (103)

(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (104)

(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (105)

1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (107)

1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇 (109)

3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (111)

(S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (113)

(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (115)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (117)

3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (119)

(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (123)

(1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (125)

(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (127)

(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (129)

(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (131)

(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (133)

(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (135)

(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (137)

(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇 (139)

(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇 (141)

(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (142)

(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (143)

(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (144)

(R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇

(145)

1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇

(146)

1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147)

2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (149)

2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154)

(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇 (155)

(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (156)

(R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (158)

(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (159)

2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (162)

1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (163)

(S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (165)

(S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166)

(R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (168)

(R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (169)

(R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174)

(S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175)

其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体；以及其任何组合。

52. 如权利要求38所述的方法，其中所述盐包括酸加成盐，并且所述酸是选自由以下组成的组中的至少一种：硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、葡萄糖醛酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、扁桃酸、双羟萘酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、褐藻酸、苯磺酸、泛酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对-甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、β-羟丁酸、水杨酸、半乳糖酸以及半乳糖醛酸，以及其任何组合。

53. 一种在对其有需要的受试者中预防呼吸节律不稳定或使呼吸节律稳定的方法，所述方法包括向所述受试者给予有效量的至少一种药学上可接受的载体以及至少一种如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

54. 如权利要求53所述的方法，其中所述不稳定与选自由以下组成的组的呼吸控制障碍或疾病相关联：呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、缺氧、高碳酸血症、慢性阻塞性肺病 (COPD)、婴

儿猝死综合征(SIDS)、先天性中枢性通气不足综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、中风、杜氏肌营养不良、以及脑和脊髓外伤性损伤。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。

56. 如权利要求53所述的方法,其中进一步向所述受试者给予可用于治疗所述呼吸障碍或疾病的至少一种药剂。

57. 如权利要求56所述的方法,其中所述药剂是选自由以下组成的组中的至少一种:多沙普仑、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。

58. 如权利要求56所述的方法,其中所述化合物以及所述药剂分开地向所述受试者给予。

59. 如权利要求56所述的方法,其中所述化合物以及所述药剂共同向所述受试者给予,进一步其中在向所述受试者给予时,所述化合物以及所述药剂是物理上混合的或物理上分离的。

60. 如权利要求53所述的方法,其中进一步向所述受试者给予至少一种改变所述受试者的正常呼吸控制的另外的治疗剂。

61. 如权利要求60所述的方法,其中所述另外的药剂是选自由以下组成的组中的至少一种:阿片类麻醉药、苯并二氮杂卓、镇静剂、安眠药、催眠药、丙泊酚、以及其任何组合。

62. 如权利要求53所述的方法,其中结合使用机械通气装置或气道正压装置来对所述受试者给予所述化合物。

63. 如权利要求53所述的方法,其中所述受试者是哺乳动物或鸟。

64. 如权利要求53所述的方法,其中所述化合物通过选自由以下组成的组的至少一种途径来向所述受试者给予:鼻内、吸入、局部、口服、经颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌肉内、皮下、经皮、硬膜外、鞘内以及静脉内途径。

65. 如权利要求53所述的方法,其中所述化合物选自由以下组成的组:

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4);

2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6);

3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8);

1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10);

(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12);

(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14);

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇(16);

(S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(18);

(R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(20);

3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(22);

- 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24);
- 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26);
- 2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27);
- 2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(28);
- 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31);
- 1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32);
- 1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33);
- 2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇(34);
- 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36)
- 1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)
- 1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)
- 1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42)
- 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44)
- 1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46)
- 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(47)
- 2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(48)
- 2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(49)
- 2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52)
- 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(54)
- 2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)
- 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(58)
- 2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60)
- 2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62)
- 2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64)
- 3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(67)
- 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71)
- 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (73)

3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇 (74)

1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (76)

(1R,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77)

(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (78)

(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (79)

(1R,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80)

2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81)

(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (82)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (83)

(1S,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85)

(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86)

(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87)

2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇 (90)

2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91)

2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (92)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (94)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95)

1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (96)

1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (97)

1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (99)

(R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100)

(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (101)

1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (103)

(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (104)

(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇

(105)

1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (107)

1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇 (109)

3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (111)

(S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (113)

(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (115)

1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (117)

3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (119)

(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (123)

(1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (125)

(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (127)

(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (129)

(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (131)

(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (133)

(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (135)

(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇 (137)

(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇 (139)

(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇 (141)

(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (142)

(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (143)

(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (144)

(R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145)

1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇 (146)

1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147)

2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (149)

2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154)

(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-

丙-2-醇 (155)

(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (156)

(R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (158)

(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (159)

2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (162)

1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (163)

(S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (165)

(S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166)

(R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (168)

(R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (169)

(R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174)

(S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175)

其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体；以及其任何组合。

66. 如权利要求53所述的化合物，其中所述盐包括酸加成盐，并且所述酸是选自由以下组成的组中的至少一种：硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、葡萄糖醛酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、扁桃酸、双羟萘酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、褐藻酸、苯磺酸、泛酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对-甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、β-羟丁酸、水杨酸、半乳糖酸以及半乳糖醛酸，以及其任何组合。

新颖呼吸控制调节化合物以及其制备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据美国法典第35篇第119条(e)款要求2015年6月30日提交的美国临时申请号62/186,468,以及2016年4月27日提交的美国临时申请号62/328,277的优先权,所述申请通过引用以其全部内容结合在此。

[0003] 发明背景

[0004] 正常的呼吸控制是一个复杂的过程,这个过程部分地涉及人体对化学刺激的判读以及响应,所述化学刺激例如是在血液、组织以及脑中的二氧化碳、pH以及氧气水平。正常的呼吸控制还受到其他因素的影响,例如觉醒状态(即,患者是醒着的还是睡着的)、情绪、姿势以及发声。在脑髓质内,存在呼吸控制中心,这些控制中心判读各种前馈以及反馈信号,这些信号通过向肌肉发出执行呼吸功能的命令来影响呼吸。关键的肌肉群位于腹部、膈肌、咽部以及胸部。位于中枢以及外周的感觉器官为脑中枢呼吸控制区域提供输入,从而实现对变化的代谢需求的响应。

[0005] 例如,足以满足身体代谢需求的通气主要通过身体对二氧化碳(CO₂)水平的变化的快速响应来维持。CO₂水平升高(高碳酸血症)会向身体发出信号以便增加呼吸频率以及深度,导致更高的血氧水平,随后更低的血液CO₂水平。相反,低CO₂水平(低碳酸血症)可导致呼吸不足(呼吸减少),或在极端情况下导致呼吸暂停(无呼吸),因为呼吸的刺激减弱。

[0006] 存在许多疾病,其中正常呼吸控制的丧失是该疾病的原发或继发特征。原发性呼吸控制丧失的疾病的实例是睡眠呼吸暂停(中枢性、混合性或阻塞性;其中呼吸反复停止10至60秒)以及先天性中枢性通气不足综合征。继发性呼吸控制丧失可归因于慢性心肺疾病(例如心力衰竭、慢性支气管炎、肺气肿以及临界呼吸衰竭),体重过重(例如肥胖-通气不足综合征),某些药物(例如麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药、催眠药、酒精以及麻醉性止痛药和/或影响神经系统的因素(例如中风、肿瘤、外伤、辐射损伤以及ALS)。在身体暴露于长期高二氧化碳水平的慢性阻塞性肺病中,身体通过肾脏介导的碳酸氢盐保持而适应于呼吸性酸中毒(较低pH),其具有部分地中和CO₂/pH呼吸刺激的作用。因此,患者不能对代谢需求的变化产生正常的通气响应。

[0007] 睡眠呼吸障碍是呼吸控制中的异常导致人类严重且普遍的疾病的实例。睡眠呼吸暂停的特征是频繁的没有呼吸或部分呼吸的时期。导致这些呼吸暂停的关键因素包括解剖学因素(例如肥胖),高碳酸血以及缺氧的通气响应降低(例如分别对高二氧化碳以及低氧气水平的响应降低)以及“觉醒状态”(在睡眠时的咽部扩张肌的呼吸驱动)的丧失。呼吸暂停事件导致间歇性缺氧(以及相关的氧化应激),并最终导致严重的心血管后果(高血压、中风、心脏病发作)。

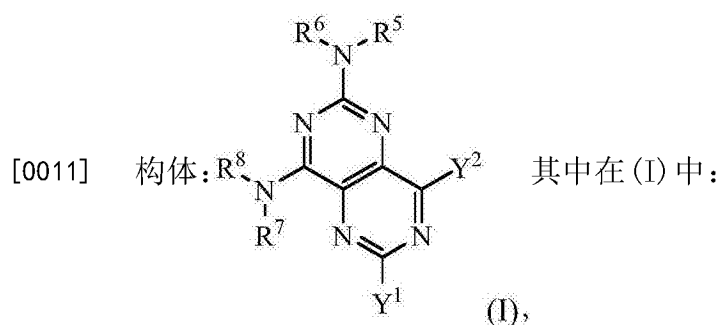
[0008] 在美国,对于患有呼吸控制受损的病症的患者据估计包括睡眠呼吸暂停(一千五百万至两千万);肥胖-通气不足综合征(三百万至五百万);慢性心脏病(五百万);慢性阻塞性肺病(COPD)/慢性支气管炎(一千万);药物引起的通气不足(两百万至一千万);以及机械通气撤机(五十万)。

[0009] 本领域中需要新颖的化合物,其可用于恢复对CO₂和/或氧气水平的变化作出响应

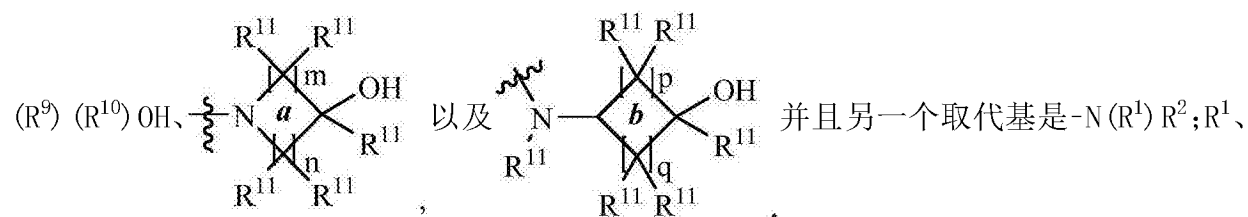
的身体正常呼吸控制系统的全部或一部分,同时具有最小的副作用。此外,本领域需要新颖的化合物,其可用于恢复身体正常呼吸控制系统的全部或一部分并且具有合适的药代动力学性质,例如口服生物利用度。此外,本领域需要新颖的化合物,其可用于恢复身体正常呼吸控制系统的全部或一部分并且可以口服给予并以慢性或急性方式使用。此外,本领域需要新颖的化合物,其可用于恢复身体正常呼吸控制系统的全部或一部分,并且可以肠胃外(例如静脉内)给予并以急性方式使用。本发明解决并满足这些需求。

发明内容

[0010] 本发明提供具有式(I)的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异

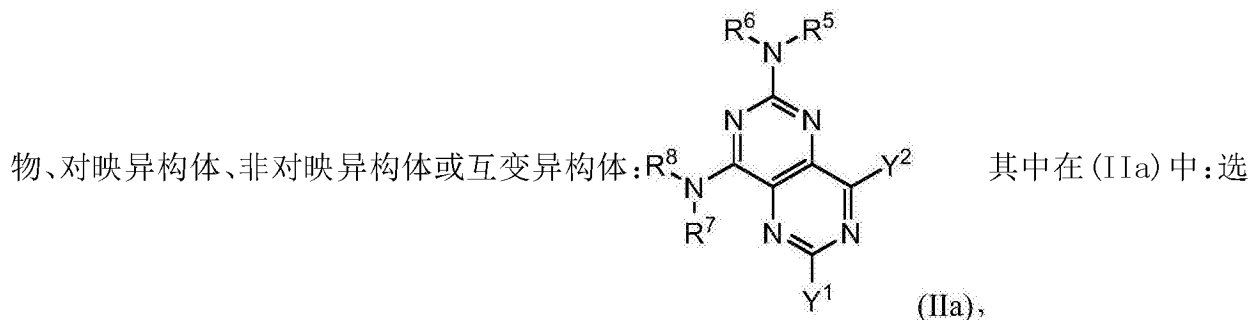


[0012] 选自由Y¹以及Y²组成的组的取代基中的一个选自由以下组成的组: -N(R¹)-L-C



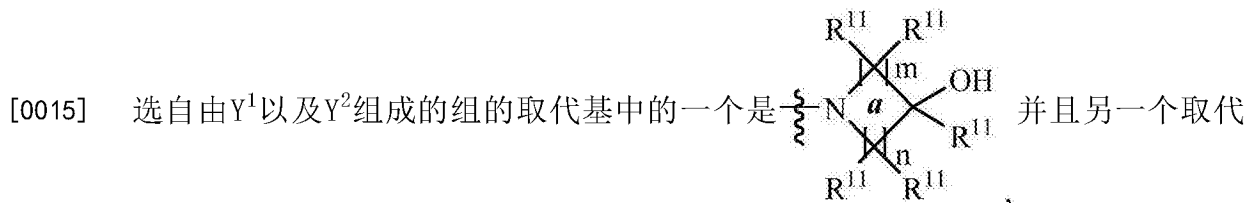
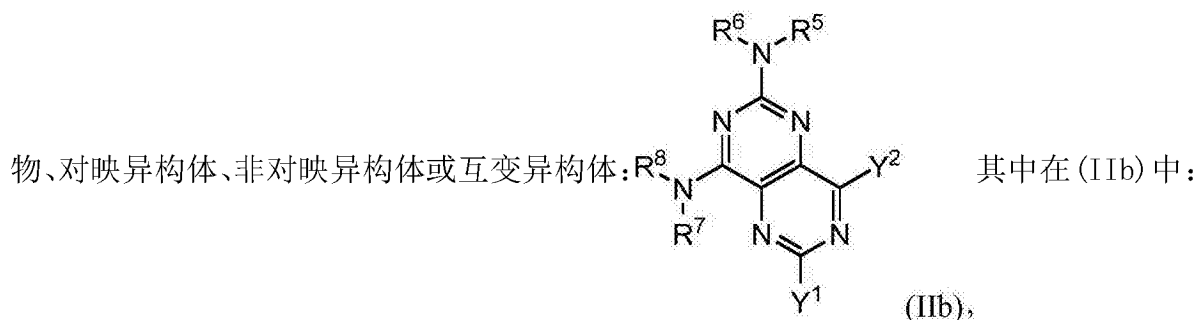
R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的C₁-C₃烷基;R²选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;R⁹以及R¹⁰独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;或R⁹以及R¹⁰与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的C₃-C₆环烷基基团;R¹¹的每种情况独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;其中环b内的-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-基团任选地被与环b耦合的任选地取代的1,2-亚苯基基团替换;每次出现的L是独立任选地取代的C₁-C₃亚烷基;m以及n独立地选自由1、2、3以及4组成的组,以使得2≤(m+n)≤4;p以及q独立地选自由0、1、2、3以及4组成的组,以使得2≤(p+q)≤4;其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0013] 在某些实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(IIa)的化合物,或其盐、溶剂化



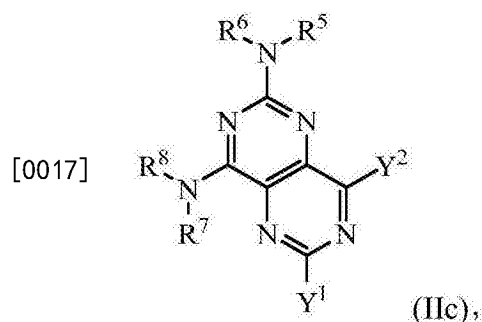
自由Y¹以及Y²组成的组的取代基中的一个是-L-C(R⁹)(R¹⁰)OH, 并且另一个取代基是-N(R¹)R²; R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的C₁-C₃烷基; R²选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的; R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的; R⁹以及R¹⁰独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的C₁-C₃-烷基; 或R⁹以及R¹⁰与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的C₃-C₆环烷基基团; L是任选地取代的C₁-C₃亚烷基; 并且其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0014] 在某些实施例中, 具有式 (I) 的化合物是具有式 (IIb) 的化合物, 或其盐、溶剂化

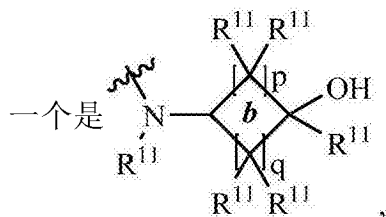


基是-N(R¹)R²; R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组: H以及任选地取代的C₁-C₃烷基; R²选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的; L是任选地取代的C₁-C₃亚烷基; 并且R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的; R¹¹的每种情况独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的C₁-C₃-烷基; L是任选地取代的C₁-C₃亚烷基; m以及n独立地选自由1、2、3以及4组成的组, 以使得2≤m+n≤4; 其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0016] 在某些实施例中,具有式(I)的化合物是具有式(IIc)的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



其中在(IIc)中:选自由Y¹以及Y²组成的组的取代基中的



并且另一个取代基是-N(R¹)R²;R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下

组成的组:氢以及任选地取代的C₁-C₃烷基;R²选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;R⁹以及R¹⁰独立地选自由以下组成的组: H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;或R⁹以及R¹⁰与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的C₃-C₆环烷基基团;R¹¹的每种情况独立地选自由以下组成的组: H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;其中环b内的-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-基团任选地被与环b稠合的任选地取代的1,2-亚苯基基团替换;每次出现的L是独立任选地取代的C₁-C₃亚烷基;p以及q独立地选自由0、1、2、3以及4组成的组,以使得2≤p+q≤4;其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0018] 在式(I)、(IIa)、(IIb)以及(IIc)化合物的某些实施例中,每次出现的烷基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、F、Cl、Br、I以及CN;每次出现的环烷基、烯基或炔基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、F、Cl、Br、I以及CN;每次出现的苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、F、Cl、Br、I、硝基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₀₋₂(C₁-C₆烷基)、-C(=O)OH以及-C(=O)OC₁-C₆烷基。

[0019] 在具有式(I)的化合物的某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H。在具有式(I)的化合物的某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃烷基。在具有式(I)的化合物的某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁹以及R¹⁰是H。在具有式(I)的化合物的某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;并且R¹⁰是CH₃。

[0020] 在某些实施例中,具有式(I)的化合物选自由以下组成的组:2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4);2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6);3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-

d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10);(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12);(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14);2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇(16);(S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(18);(R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(20);3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(22);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24);3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26);2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27);2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(28);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31);1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32);1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33);2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇(34);1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36);1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38);1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40);1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42);1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44);1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46);1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(47);2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(48);2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(49);2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52);2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(54);2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56);2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(58);2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60);2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62);2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64);3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(67);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73);3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76);(1R,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(77);(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(78);(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)

基)-茚满-2-醇(79);(1R,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(80);(2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇(81);(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环己醇(82);(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83);(1S,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环己醇(84);(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环己醇(85);(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环戊醇(86);(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-环戊醇(87);2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-乙醇(90);2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇(91);2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇(92);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(95);1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(96);1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97);1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99);(R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(100);(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(101);1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103);(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104);(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105);1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(107);1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(109);3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111);(S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(113);(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(117);3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119);(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(123);(1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(125);(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(127);(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(129);(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131);(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133);(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135);(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137);(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139);(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141);(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-

丙-2-醇 (142); (S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (143); (R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (144); (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145); 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇 (146); 1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147); 2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (149); 2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154); (S)-1-[6-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇 (155); (S)-1-[6-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 (156); (R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (158); (S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (159); 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (162); 1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (163); (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (165); (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166); (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (168); (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (169); (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174); (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175); 其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体; 以及其任何组合。

[0021] 在具有式(I)的化合物的某些实施例中, 盐包括酸加成盐, 并且酸是选自由以下组成的组中的至少一种: 硫酸, 盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硝酸, 碳酸, 磷酸, 甲酸, 乙酸, 丙酸, 琥珀酸, 乙醇酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 苹果酸, 酒石酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 马来酸, 葡萄糖醛酸, 富马酸, 丙酮酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 苯甲酸, 邻氨基苯甲酸, 扁桃酸, 双羟萘酸, 4-羟基苯甲酸, 苯乙酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 褐藻酸, 苯磺酸, 泛酸, 对氨基苯磺酸, 硬脂酸, 三氟甲磺酸, 2-羟基乙磺酸, 对-甲苯磺酸, 环己基氨基磺酸, β -羟丁酸, 水杨酸, 半乳糖酸以及半乳糖醛酸, 以及其任何组合。

[0022] 本发明还提供1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的至少一种结晶盐, 其选自由以下组成的组:

[0023] (i) 结晶盐酸盐(31a), 其具有根据图3A的XRPD光谱; 根据图3B的XRPD峰; 和/或根据图3C的DSC光谱;

[0024] (ii) 结晶双盐酸盐(31b), 其具有根据图4A的XRPD光谱; 根据图4B的XRPD峰; 和/或根据图4C的DSC光谱;

[0025] (iii) 结晶丙二酸氢盐(31c), 其具有根据图5A的XRPD光谱; 根据图5B的XRPD峰; 和/或根据图5C的DSC光谱;

[0026] (iv) 结晶马来酸氢盐形式Male-A(31d-1), 其具有根据图6A的XRPD光谱; 根据图6B的XRPD峰; 和/或根据图6C的DSC光谱;

[0027] (v) 结晶马来酸氢盐形式Male-B(31d-2), 其具有根据图7A的XRPD光谱; 根据图7B的XRPD峰; 和/或根据图7C的DSC光谱;

[0028] (vi) 结晶富马酸氢盐 (31e), 其具有根据图8A的XRPD光谱; 根据图8B的XRPD峰; 和/或根据图8C的DSC光谱;

[0029] (vii) 结晶L(+) 酒石酸氢盐 (31f), 其具有根据图9A的XRPD光谱; 根据图9B的XRPD峰; 根据图9C的DSC光谱;

[0030] (viii) 结晶D,L-扁桃酸盐 (31g), 其具有根据图10A的XRPD光谱; 根据图10B的XRPD峰; 和/或根据图10C的DSC光谱;

[0031] (ix) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-A (31h-1), 其具有根据图11A的XRPD光谱; 根据图11B的XRPD峰; 和/或根据图11C的DSC光谱;

[0032] (x) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-B (31h-2), 其具有根据图12A的XRPD光谱; 根据图12B的XRPD峰; 和/或根据图12C的DSC光谱;

[0033] (xi) 结晶甲磺酸盐 (31i), 其具有根据图13A的XRPD光谱; 根据图13B的XRPD峰; 和/或根据图13C的DSC光谱;

[0034] (xii) 结晶糖精盐 (31j), 其具有根据图14A的XRPD光谱; 根据图14B的XRPD峰; 和/或根据图14C的DSC光谱;

[0035] 以及其任何混合物。

[0036] 本发明进一步提供药物组合物, 其包含至少一种具有式(I) 的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0037] 在某些实施例中, 所述药物组合物进一步包含至少一种选自以下组成的组的另外的药剂: 多沙普仑、多沙普仑的对映异构体、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。在其他实施例中, 化合物以及另外的药剂在组合物中是物理上混合的或物理上分离的。在其他实施例中, 药物组合物包含至少一种导致呼吸控制变化的另外的药剂。在其他实施例中, 另外的药剂是选自以下组成的组中的至少一种: 阿片类麻醉药, 苯并二氮杂卓, 镇静剂, 安眠药, 催眠药, 丙泊酚, 以及其任何组合。

[0038] 在某些实施例中, 在向受试者口服给予之后, 药物组合物允许改变化合物的递送。在其他实施例中, 组合物最大限度地减少将化合物递送至受试者的胃并且最大限度地增加化合物递送至受试者的肠。

[0039] 在某些实施例中, 组合物包括肠溶包衣。在其他实施例中, 化合物包含在药学上合适的胶囊中。在其他实施例中, 胶囊含有化合物的颗粒或粉末, 或化合物与载体或赋形剂的混合物。在其他实施例中, 赋形剂包括结合剂、崩解剂、稀释剂、缓冲剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、抗微生物防腐剂、着色剂或调味剂。在其他实施例中, 胶囊是经肠溶包衣的但是化合物的颗粒或粉末是未经肠溶包衣的。在其他实施例中, 在置于胶囊中之前, 化合物的颗粒或粉末用肠溶包衣来包衣。在其他实施例中, 化合物的颗粒或粉末用多种肠溶包衣来包衣, 以便将药物递送至受试者的肠的不同区域。在其他实施例中, 化合物的颗粒或粉末的至少一部分是经肠溶包衣的。在其他实施例中, 胶囊使用与包衣化合物的颗粒或粉末的肠溶包衣不同的肠溶包衣来包衣。

[0040] 在某些实施例中, 化合物包衣在基体颗粒上以便形成核心。在其他实施例中, 基体

颗粒是未经肠溶包衣的,并且组合物包含在经肠溶包衣的药理学上可接受的胶囊中。在其他实施例中,核心用肠溶包衣来包衣,从而形成经肠溶包衣的珠粒。在其他实施例中,肠溶包衣珠粒包含在药理学上可接受的胶囊中。在其他实施例中,胶囊含有用多种肠溶包衣来包衣的珠粒,以使得胶囊将化合物递送至受试者的肠的不同区域。在其他实施例中,胶囊的内含物溶解或悬浮在药理学上可接受的液体中以便提供液体填充胶囊。在其他实施例中,胶囊是经肠溶包衣的,但是包含在其中的液体制剂不包含肠溶包衣。

[0041] 本发明还提供预防或治疗对其有需要的受试者的呼吸控制障碍或疾病的方法,所述方法包含向受试者给予有效量的至少一种本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

[0042] 在某些实施例中,呼吸控制障碍或疾病是选自以下组成的组中的至少一种:呼吸抑制,睡眠呼吸暂停,早产儿呼吸暂停,肥胖-通气不足综合征,原发性肺泡通气不足综合征,呼吸困难,高空病,缺氧,高碳酸血症,慢性阻塞性肺病(COPD),婴儿猝死综合征(SIDS),先天性中枢性通气不足综合征,阿尔茨海默病,帕金森病,中风,杜氏肌营养不良、以及脑和脊髓外伤性损伤。在其他实施例中,呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。

[0043] 在某些实施例中,向受试者进一步给予可用于治疗呼吸障碍或疾病的至少一种药剂。在其他实施例中,药剂是选自以下组成的组中的至少一种:多沙普仑、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。在其他实施例中,向受试者分开地给予化合物以及药剂。在其他实施例中,向受试者共同给予化合物以及药剂,进一步其中在向受试者给予时,化合物以及药剂是物理上混合的或物理上分离的。

[0044] 在某些实施例中,向受试者进一步给予至少一种改变受试者的正常呼吸控制的另外的治疗剂。在其他实施例中,至少一种另外的药剂选自以下组成的组:阿片类麻醉药,苯并二氮杂卓,镇静剂,安眠药,催眠药,丙泊酚,以及其任何组合。

[0045] 在某些实施例中,结合对于受试者使用机械通气装置或气道正压装置来给予化合物。

[0046] 在某些实施例中,受试者是哺乳动物或鸟。在其他实施例中,哺乳动物是人类。

[0047] 在某些实施例中,化合物通过选自以下组成的组的至少一种途径来向受试者给予:鼻内、吸入、局部、口服、经颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌肉内、皮下、经皮、硬膜外、鞘内以及静脉内途径。

[0048] 本发明还提供在对其有需要的受试者中预防呼吸节律不稳定或使呼吸节律稳定的方法,所述方法包含向受试者给予有效量的至少一种药理学上可接受的载体以及至少一种本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体。

[0049] 在某些实施例中,不稳定与选自以下组成的组的呼吸控制障碍或疾病相关联:呼吸抑制,睡眠呼吸暂停,早产儿呼吸暂停,肥胖-通气不足综合征,原发性肺泡通气不足综合征,呼吸困难,高空病,缺氧,高碳酸血症,慢性阻塞性肺病(COPD),婴儿猝死综合征(SIDS),先天性中枢性通气不足综合征,阿尔茨海默病,帕金森病,中风,杜氏肌营养不良、

以及脑和脊髓外伤性损伤。在其他实施例中,呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。在其他实施例中,向受试者进一步给予可用于治疗呼吸障碍或疾病的至少一种药剂。在其他实施例中,药剂选自由以下组成的组:多沙普仑、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂、苯并二氮杂卓受体激动剂、食欲素拮抗剂、三环抗抑郁药、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素、食欲素、褪黑激素激动剂、安帕金、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。在其他实施例中,化合物以及药剂分开地向受试者给予。在其他实施例中,化合物以及药剂向受试者共同给予,进一步其中在向受试者给予时,化合物以及药剂是物理上混合的或物理上分离的。

[0050] 在某些实施例中,向受试者进一步给予至少一种改变受试者的正常呼吸控制的另外的治疗剂。在其他实施例中,至少一种另外的药剂选自由以下组成的组:阿片类麻醉药,苯并二氮杂卓,镇静剂,安眠药,催眠药,丙泊酚,以及其任何组合。

[0051] 在某些实施例中,结合对于受试者使用机械通气装置或气道正压装置来给予化合物。

[0052] 在某些实施例中,受试者是哺乳动物或鸟。在其他实施例中,哺乳动物是人类。

[0053] 在某些实施例中,化合物通过选自由以下组成的组的至少一种途径来向受试者给予:鼻内、吸入、局部、口服、经颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌肉内、皮下、经皮、硬膜外、鞘内以及静脉内途径。

[0054] 附图简述

[0055] 出于说明本发明的目的,在附图中描绘本发明的某些实施例。然而,本发明不限于在附图中描绘的实施例的精确布置以及手段。

[0056] 图1A-1B是汇总1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31) (pKa 2.32,5.79)的盐形式以及溶剂筛选的结果的一组表。

[0057] 图2示出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的选定盐的非限制性克量级制备条件,以及差示扫描量热法以及质谱学数据。

[0058] 图3A描绘31a(盐酸盐形式)的示例性XRPD光谱。图3B描绘31a(盐酸盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图3C描绘31a(盐酸盐形式)的示例性DSC光谱。

[0059] 图4A描绘31b(双盐酸盐形式)的示例性XRPD。图4B描绘31b(双盐酸盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图4C描绘31b(双盐酸盐形式)的示例性DSC光谱。

[0060] 图5A描绘31c(丙二酸氢盐形式)的示例性XRPD光谱。图5B描绘31c(丙二酸氢盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图5C描绘31c(丙二酸氢盐形式)的示例性DSC光谱。

[0061] 图6A描绘31d-1(马来酸氢盐形式Ma1-A)的示例性XRPD光谱。图6B描绘31d-1(马来酸氢盐形式Ma1-A)的示例性XRPD峰值列表。图6C描绘31d-1(马来酸氢盐形式Ma1-A)的示例性DSC光谱。

[0062] 图7A描绘31d-2(马来酸氢盐形式Ma1-B)的示例性XRPD光谱。图7B描绘31d-2(马来酸氢盐形式Ma1-B)的示例性XRPD峰值列表。图7C描绘31d-2(马来酸氢盐形式Ma1-B)的示例性DSC光谱。

[0063] 图8A描绘31e(富马酸氢盐形式)的示例性XRPD光谱。图8B描绘31e(富马酸氢盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图8C描绘31e(富马酸氢盐形式)的示例性DSC光谱。

[0064] 图9A描绘31f (-L(+)-酒石酸氢盐形式)的示例性XRPD光谱。图9B描绘31f (-L(+)-酒石酸氢盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图9C描绘31f (-L(+)-酒石酸氢盐形式)的示例性DSC光谱。

[0065] 图10A描绘31g (D,L-扁桃酸盐形式)的示例性XRPD光谱。图10B描绘31g (D,L-扁桃酸盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图10C描绘31g (D,L-扁桃酸盐形式)的示例性DSC光谱。

[0066] 图11A描绘31h-1 (甲苯磺酸盐形式Tos-A)的示例性XRPD光谱。图11B描绘31h-1 (甲苯磺酸盐形式Tos-A)的示例性XRPD峰值列表。图11C描绘31h-1 (甲苯磺酸盐形式Tos-A)的示例性DSC光谱。

[0067] 图12A描绘31h-2 (甲苯磺酸盐形式Tos-B)的示例性XRPD光谱。图12B描绘31h-2 (甲苯磺酸盐形式Tos-B)的示例性XRPD峰值列表。图12C描绘31h-2 (甲苯磺酸盐形式Tos-B)的示例性DSC光谱。

[0068] 图13A描绘31i (甲磺酸盐形式)的示例性XRPD光谱。图13B描绘31i (甲磺酸盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图13C描绘31i (甲磺酸盐形式)的示例性DSC光谱。

[0069] 图14A描绘31j (糖精盐形式)的示例性XRPD光谱。图14B描绘31j (糖精盐形式)的示例性XRPD峰值列表。图14C描绘31j (糖精盐形式)的示例性DSC光谱。

[0070] 图15描绘一组图,这些图示出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)减少吗啡耐受大鼠(CSA模型)中的呼吸暂停-呼吸不足指数,而不显著增加分时输出量。

[0071] 图16A-16C示出在基线期间(未用药物)以及在使用媒介物以及1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a) (10mg/kg)口服灌胃之后,在每个睡眠-觉醒状态(图16A:觉醒,图16B:REM,图16C:NREM)中耗费的时间%的图。值是平均值 $\pm$ SEM。

[0072] 图17A-17B示出一组图,这些图示出在基线(未用药物)、媒介物,以及1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a) (10mg/kg PO)治疗期间NREM以及REM睡眠质量,如通过测量绝对功率密度($\mu V^2/0.25\text{Hz}$)以及相对功率密度(0.5Hz至30Hz之间的总功率%)来评估。给药之后的前2小时不包括在给药后测量结果中,因为在媒介物以及给予测试样品之后直接检测到对于睡着耗费的时间的强灌胃效应。值是平均值 $\pm$ SEM。

[0073] 图18描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,SpO₂去饱和作用的减少。

[0074] 图19描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,阻塞性呼吸暂停(OA)的频率减少。

[0075] 图20描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,动脉氧含量不足减少。

[0076] 图21A描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,在大鼠中,对于所诱发阻塞的气道(颊舌肌,或GG)响应增加。图21B描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,在相同大鼠中,对于所诱发阻塞的膈肌(DIA)响应的轻微增加。红条-媒介物;淡蓝色条-中剂量(MD)化合物(31a)输注涉

及给予0.008mg/kg/min历时15分钟(负载阶段),随后0.002mg/kg/min历时45分钟(维持阶段);深蓝色条-高剂量(HD)化合物(31a)输注需要给予0.024mg/kg/min历时15分钟(负载阶段),随后0.006mg/kg/min历时45分钟(维持阶段)。

[0077] 图22描绘图,这个图示出在给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)之后,在大鼠中对于自发阻塞性呼吸暂停的上部气道(总颊舌肌EMG振幅)响应增加。

[0078] 图23描绘图,这个图示出通过IV输注给予的1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)剂量依赖性地增加对于大鼠中的自发阻塞性呼吸暂停的上部气道响应(颊舌肌活性)。

[0079] 图24是表,这个表示出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)(10mg/kg PO)不对大鼠的睡眠结构产生影响。

具体实施方式

[0080] 本发明涉及以下发现:本发明化合物是可口服生物利用的呼吸控制调节剂并且适用于预防或治疗呼吸控制障碍或疾病。此外,本发明化合物是适合于预防或治疗呼吸控制障碍或疾病的呼吸控制调节剂。在某些实施例中,化合物是可口服生物利用的。

[0081] 在一个方面,本发明化合物预防由于障碍以及疾病所导致的并且对于CO₂和/或氧气水平的变化作出响应的身体正常呼吸控制系统的变化,同时具有最小的副作用。在另一个方面,本发明化合物降低呼吸控制干扰诸如呼吸暂停的发病率以及严重程度。在另一个方面,本发明化合物降低呼吸暂停事件的发病率和/或降低呼吸暂停事件的持续时间。在另一个方面,本发明化合物具有良好代谢稳定性以及口服生物利用率。在另一个方面,本发明化合物不干扰可导致呼吸控制变化的疗法,诸如类鸦片止痛药的有效性。这些呼吸控制改变疗法受益于给予支持或恢复正常呼吸功能的药剂。

[0082] 在某些实施例中,呼吸控制障碍或疾病选自但是不限于由以下组成的组:呼吸抑制,睡眠呼吸暂停,早产儿呼吸暂停,肥胖-通气不足综合征,原发性肺泡通气不足综合征,呼吸困难,高空病,缺氧,高碳酸血症,慢性阻塞性肺病(COPD)以及婴儿猝死综合征(SIDS)。在其他实施例中,呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。在其他实施例中,呼吸抑制由遗传因素导致,这些遗传因素如在先天性中枢性通气不足综合征中表现,但是不限于所述综合征。在其他实施例中,呼吸抑制由神经病症诸如但不限于阿尔茨海默病、帕金森病、中风、杜氏肌营养不良以及脑和脊髓外伤性损伤导致。

[0083] 定义

[0084] 如在此使用,以下术语中的每一个具有在此部分中与它相关联的含义。

[0085] 除非另有定义,否则在此使用的所有技术以及科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。总体上,在此使用的命名法以及动物药理学、药物科学、分离科学以及有机化学的实验室程序是在本领域中熟知并且普遍使用的那些命名法以及实验室程序。

[0086] 在一个非限制性实施例中,用于报告血气测量结果的以下术语是本领域技术人员公知的并且可以如此定义:每分通气量(MV)是每单位时间的呼吸量的量度,并且在此给出为mL/min;pCO₂是以mm Hg(毫米汞柱)为单位测量的(动脉)血液中二氧化碳(气体)的分压;

pO₂是以mmHg(毫米汞柱)为单位测量的(动脉)血液中氧(气)的分压;SaO₂是与氧气占据的血流中血红蛋白结合位点的百分比相关的氧合血红蛋白饱和度(结合至血红蛋白的氧气)的百分比;呼气末CO₂是用量热法、二氧化碳测量法或二氧化碳分析技术检测的呼出二氧化碳气体的测量结果。

[0087] 如在此使用,冠词“一个(a)”以及“一个(an)”是指冠词的一个或多于一个(即至少一个)语法对象。举例来说,“一个要素”是指一个要素或多于一个要素。

[0088] 如在此使用,术语“约”是本领域普通技术人员理解的,并且在一定程度上根据其使用的上下文而变化。如在此使用,当涉及诸如量、持续时间等的可测量值时,术语“约”意味着包括相对于指定值的±20%或±10%,更优选±5%,甚至更优选±1%,还更优选±0.1%的变化,因为这些变化适合于执行所披露方法。

[0089] 在一个方面,涉及受试者的术语“共同给予(co-administered)”以及“共同给予(co-administration)”是指向受试者给予本发明化合物或其盐以及也可以治疗呼吸控制障碍的化合物和/或适用于治疗其他医疗状况,但其本身可能改变呼吸控制的化合物。在某些实施例中,共同给予的化合物分开给予,或以任何种类的组合作为单一治疗方法的一部分来给予。共同给予的化合物可以以各种固体、凝胶以及液体制剂并且以溶液形式、以固体与液体的混合物、在任何种类的组合中来配制。

[0090] 如在此使用,应用于酶的术语“CYP450”是指细胞色素P450家族的酶。

[0091] 如在此所用,“疾病”是受试者的健康状态,其中受试者不能维持体内平衡,并且其中如果疾病没有改善,则受试者的健康持续恶化。

[0092] 如在此使用,受试者中的“障碍”是一种健康状态,其中受试者能够维持体内平衡但其中受试者的健康状况比不存在障碍时更不利的。如果不进行治疗,障碍不一定会导致受试者的健康状况进一步下降。

[0093] 如在此使用,术语“ED₅₀”是指在给予所述制剂的受试者中产生50%最大作用的制剂的有效剂量。

[0094] 如在此使用,化合物的“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是足以向给予化合物的受试者提供有益作用的化合物的量。

[0095] 如在此使用的术语“说明材料”包括可用于传达在试剂盒中的本发明的组合物和/或化合物的有用性的出版物、记录、图表或任何其他表达介质。试剂盒的说明材料可以例如固定在含有本发明的化合物和/或组合物的容器上,或者与容纳化合物和/或组合物的容器一起运输。可选地,说明材料可以与容器分开运输,意图是接受者协同使用说明材料和化合物。说明材料的递送可以例如通过实体递送出版物或传达试剂盒的有用性的其他表达介质,或者可以替代地通过电子传输例如借助于计算机诸如通过电子邮件或从网站下载来实现。

[0096] 如在此使用,术语“药物组合物”或“组合物”是指可用于本发明的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物有助于将化合物向受试者给予。

[0097] 如在此使用,术语“药学上可接受的”是指不消除用于本发明的化合物的生物学活性或性质且相对无毒的材料,例如载体或稀释剂,即材料可以向受试者给予,而不会引起不希望的生物效应,或者以有害的方式与包含所述材料的组合物的任何组分相互作用。

[0098] 如在此使用,术语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或载

体,例如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或囊封材料,这些材料涉及将本发明中有用的化合物在受试者体内载运或输送或载运或输送到受试者体内以使其可发挥预期的功能。典型地,这些构建体从一个器官或身体的一部分载运或输送到另一个器官或身体的另一部分。每种载体在与制剂的其他成分(包括可用于本发明的化合物)相容且对受试者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,例如乳糖,葡萄糖以及蔗糖;淀粉,如玉米淀粉以及马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素以及乙酸钠纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂以及栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油以及大豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇,例如甘油,山梨醇,甘露糖醇以及聚乙二醇;酯,如油酸乙酯以及月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁以及氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及药物制剂中使用的其他无毒相容物质。如在此使用,“药学上可接受的载体”还包括与用于本发明的化合物的活性相容并且对于受试者来说在生理学上是可接受的任何和所有的涂层剂、抗菌剂以及抗真菌剂以及吸收延迟剂以及类似试剂。补充活性化合物也可以掺入组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括可用于本发明的化合物的药学上可接受的盐。可以包括在用于实施本发明的药物组合物中的其他另外成分在本领域中是已知的,并且例如在雷明登氏药理学全书(Remington's Pharmaceutical Sciences) (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) 中描述,所述文献通过引用结合在此。

[0099] 如在此使用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸以及碱制备的所给予化合物的盐,包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、溶剂化物、水合物以及其包合物。

[0100] 如在此使用,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指在开始给予药剂或化合物时还没有出现与疾病或病症有关的症状的受试者中避免或延迟这些症状的发作。疾病、病症以及障碍在此可互换使用。

[0101] 如在此使用,术语“特异性结合(specifically bind)”或“特异性结合(specifically binds)”是指第一分子优先结合至第二分子(例如特定受体或酶),但不一定仅结合至这个第二分子。

[0102] 如在此使用,“受试者”可以是人类或非人类的哺乳动物或鸟类。非人类哺乳动物包括例如家畜以及宠物,如绵羊、牛、猪、犬科动物、猫科动物以及鼠类哺乳动物。优选地,受试者是人类。

[0103] 如在此使用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指通过向受试者给予药剂或化合物来降低受试者经历疾病或病症的症状的频率或严重程度。

[0104] 除非另有说明,否则在此使用的术语“烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃(即 C_1-C_{10} 是指1至10个碳原子)并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基以及环丙基甲基。最优选的是(C_1-C_6)烷基,例如但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基以及环丙基甲基。

[0105] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即 C_1-C_{10} 是指1-10个碳原子)并且包括直链、

支链或环状取代基,其中该基团具有两个开放化合价。实例包括亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基以及1,3-亚丙基。

[0106] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定碳原子数的环状链烃(即C₃-C₆是指包含由三至六个碳原子组成的环基团的环状基团)并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。最优选的是(C₃-C₆)环烷基,诸如但不限于环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。

[0107] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“烯基”在单独使用或与其他术语组合使用时是指具有所述数目碳原子的稳定的单不饱和或二不饱和直链或支链烃基。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、巴豆基、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基以及更高级的同系物以及异构体。表示烯烃的官能团由-CH₂-CH=CH₂来例示。

[0108] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“炔基”在单独使用或与其他术语组合使用时是指具有三个碳-碳键的具有所述数目碳原子的稳定的直链或支链烃基。非限制性实例包括乙炔基以及丙炔基,以及更高级的同系物以及异构体。术语“炔丙基”是指由-CH₂-C≡CH例示的基团。术语“高炔丙基”是指由-CH₂CH₂-C≡CH例示的基团。术语“取代炔丙基”是指由-CR₂-C≡CR例示的基团,其中每次出现的R独立地为H、烷基、取代烷基、烯基或取代烯基,其前提条件是至少一个R基团不为氢。术语“取代高炔丙基”是指由-CR₂CR₂-C≡CR例示的基团,其中每次出现的R独立地为H、烷基、取代烷基、烯基或取代烯基,其前提条件是至少一个R基团不为氢。

[0109] 如在此使用,术语“取代烷基”、“取代环烷基”“取代烯基”或“取代炔基”是指通过选自以下组成的组的一个、两个或三个取代基来取代的如上文定义的烷基、环烷基、烯基或炔基:卤素、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、-NH₂、-N(CH₃)₂、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)O(C₁-C₄)烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)N((C₁-C₄)烷基)₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂,以及-NO₂,优选地含有选自以下的一个或两个取代基:卤素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂,以及-C(=O)OH,更优选地选自卤素、烷氧基以及-OH。取代烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基以及3-氯丙基。在某些实施例中,取代烷基不被羟基基团取代。

[0110] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“烷氧基”在单独使用或与其他术语组合使用时是指通过氧原子与分子的其余部分连接的如上定义的具有指定数目碳原子的烷基,例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)以及更高级的同系物以及异构体。优选的是(C₁-C₃)烷氧基,诸如但不限于乙氧基以及甲氧基。

[0111] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“卤代”或“卤素”单独或作为另一个取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0112] 除非另有说明,否则如在此所用的术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合是指由所述数目的碳原子以及一个或两个选自O、N和S组成的组的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮以及硫原子可以任选被氧化,并且氮杂原子可以任选被季铵化。一个或多个杂原子可以位于杂烷基基团的任何位置,包括杂烷基的其余部分和与其连接的片段之间,以及连接到杂烷基基团中最远端的碳原子。实例包括:-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃以及-CH₂CH₂-S(=O)-CH₃。多达两个杂原子可为连续

的,例如像, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 。

[0113] 除非另有说明,否则如在此所用的术语“杂烯基”本身或与另一个术语组合是指由所述数目的碳原子以及一个或两个选自O、N和S组成的组的杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基团,并且其中氮以及硫原子可以任选被氧化,并且氮杂原子可以任选被季铵化。最多可以连续放置两个杂原子。实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 以及 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 。

[0114] 如在此使用,术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环并具有芳族特征的碳环或杂环,即具有 $(4n+2)$ 离域 π (pi) 电子,其中n是整数。

[0115] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“芳基”在单独使用或与其他术语组合使用时是指含有一个或多个环(通常为一个、两个或三个环)的碳环芳族系统,其中这些环可以以悬垂方式连接在一起,例如联苯,或者可以稠合,例如萘。实例包括苯基、蒽基以及萘基。优选的是苯基以及萘基,最优选的是苯基。

[0116] 如在此使用,术语“芳基-(C₁-C₃) 烷基”是指其中一个至三个碳亚烃基链连接至芳基的官能团,例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 苯基或 $-\text{CH}_2-$ 苯基(苄基)。优选为芳基- CH_2- 以及芳基- $\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。术语“取代芳基-(C₁-C₃) 烷基”是指其中芳基经取代的芳基-(C₁-C₃) 烷基官能团。优选为取代芳基 $(\text{CH}_2)-$ 。类似地,术语“杂芳基-(C₁-C₃) 烷基”是指其中一个至三个碳亚烃基链连接至杂芳基基团的官能团,例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 吡啶基。优选为杂芳基- $(\text{CH}_2)-$ 。术语“取代杂芳基-(C₁-C₃) 烷基”是指其中杂芳基基团经取代的杂芳基-(C₁-C₃) 烷基官能团。优选为取代杂芳基- $(\text{CH}_2)-$ 。

[0117] 除非另有说明,否则如在此使用的术语“杂环(heterocycle)”或“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环(heterocyclic)”本身或作为另一个取代基的一部分意指未取代或取代的稳定的单环或多环杂环系统,其由碳原子以及至少一个选自N、O和S组成的组的杂原子组成,并且其中所述氮以及硫杂原子可以任选被氧化,并且所述氮原子可以任选被季铵化。除非另有说明,否则杂环系统可以连接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子上。杂环可以在性质上是芳族的或非芳族的。在某些实施例中,杂环是杂芳基。

[0118] 如在此使用,术语“杂芳基”或“杂芳族”是指具有芳族特征的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉以及2,3-二氢苯并呋喃基。

[0119] 非芳族杂环的实例包括单环基团如氮丙啶,环氧乙烷,硫杂丙环,氮杂环丁烷,氧杂环丁烷,硫杂环丁烷,吡咯烷,吡咯啉,咪唑啉,吡唑烷,二氧戊环,环丁砜,2,3-二氢呋喃,2,5-二氢呋喃,四氢呋喃,噻吩烷,哌啶,1,2,3,6-四氢吡啶,1,4-二氢吡啶,哌嗪,吗啉,硫代吗啉,吡喃,2,3-二氢吡喃,四氢吡喃,1,4-二恶烷,1,3-二恶烷,高哌嗪,高哌啶,1,3-二环氧己烷,4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烷以及六亚甲基氧化物。

[0120] 杂芳基基团的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(诸如但不限于2-以及4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基以及1,3,4-噁二唑基。

[0121] 多环杂环的实例包括吲哚基(诸如但不限于3-、4-、5-、6-以及7-吲哚基)、二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(诸如但不限于1-以及5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基(诸如但不限于2-以及5-喹喔啉基)、喹唑啉基、酞嗪基、1,8-萘啶

基、1,4-苯并二恶烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基(诸如但不限于3-、4-、5-、6-以及7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并异噻唑基、苯并噻吩基(诸如但不限于3-、4-、5-、6-以及7-苯并噻吩基)、苯并噻唑基、苯并噻唑基(诸如但不限于2-苯并噻唑基以及5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吡咯联啶基以及喹啉基。

[0122] 杂环基以及杂芳基部分的前述列举意图是代表性的而不是限制性的。

[0123] 如在此使用,术语“取代”是指原子或原子基团替换氢作为连接到另一个基团的取代基。

[0124] 对于芳基、芳基-(C₁-C₃)烷基以及杂环基基团,应用于这些基团的环的术语“取代”是指任何取代水平,即单、二、三、四或五取代,其中这类取代是允许的。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学可接近的位置。在某些实施例中,取代基的数目在1与4之间变化。在其他实施例中,取代基的数目在1与3之间变化。在其他实施例中,取代基的数目在1与2之间变化。在其他实施例中,取代基独立地选自由以下组成的组:C₁₋₆烷基、-OH、C₁₋₆烷氧基、卤基、氨基、乙酰氨基以及硝基。如在此使用,当取代基是烷基或烷氧基基团时,碳链可以是支链、直链或环状的,其中直链是优选的。

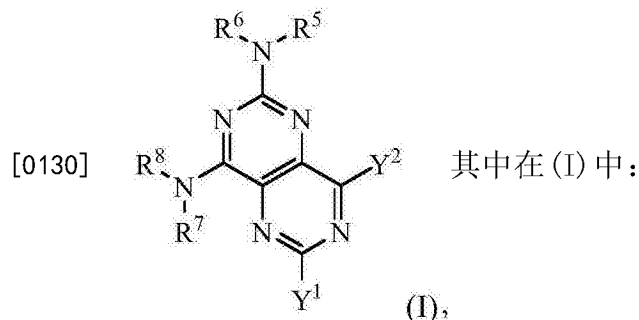
[0125] 在此使用以下缩写:

[0126] ABG:动脉血气;AcOH:乙酸;ASV:自适应伺服通气;AUC:曲线下的面积;BOP:(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐;BiPAP:双水平气道正压;nBuOH:正丁醇;C:碳原子或元素碳;¹³C NMR:碳-13核磁共振;CHCl₃:氯仿;CDCl₃:氯仿-d;CH₂Cl₂:二氯甲烷(dichloromethane)或二氯甲烷(methylenedichloride);CPAP:持续气道正压;CSA:中枢性睡眠呼吸暂停;DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;DCM:二氯甲烷(dichloromethane)或二氯甲烷(methylenedichloride);DIA:隔膜(肌);DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;DMAc:N,N-二甲基乙酰胺;DMSO:二甲基亚砷;DMSO-d₆:二甲基亚砷-d₆;DSC:差示扫描量热法;EPAP:呼气正压通气;EtOAc:乙酸乙酯;EtOH:乙醇;Et₂O:(二)乙醚;f:呼吸频率;F(%):生物利用度(百分比);FID:火焰离子化检测器;GG:颞舌肌;H:氢原子或元素氢;¹H NMR:质子或氢-1核磁共振;HCl:盐酸或盐酸盐;HDPE:高密度聚乙烯;hERG:人类Ether-a-go-go相关基因(Kv11.1离子通道);H₂SO₄:硫酸;HLM:人类肝微粒体;HPLC:高压液相色谱;ICU:重症监护室;IPA:异丙醇(或2-丙醇);IPAP:吸气正压通气;kPa:千帕;LCMS:液相色谱-质谱法;LOQ:量化限制;m:多重态;MAP:平均动脉血压;mbar:毫巴(0.001巴);MBP:平均血压;MTBE:甲基叔丁基醚;MeCN或CH₃CN:乙腈;MEK:甲基乙基酮;MeOH或CH₃OH:甲醇;min:分钟;mL(或ml):毫升;MP:熔点;mpk:mg/kg;MV:分钟通气量(与V_E同义);ms:毫秒;MS:质谱;N:氮原子或元素氮;NaCl:氯化钠;NaHCO₃:碳酸氢钠;NaOH:氢氧化钠;Na₂SO₄:硫酸钠;NAVA:神经调节通气辅助;NIPPV:无创正压通气;NMR:核磁共振;O:氧原子或元素氧;OA:阻塞性呼吸暂停;PA:炔丙基胺(propargylamine)(炔丙基胺(propargylic amine));PAV:比例辅助通气;PE或石油醚(pet ether):石油醚(petroleum ether);PEG:聚乙二醇;PET:正电子发射断层成像;ppm:百万分率;q:四重峰;RLM:大鼠肝微粒体;RR:呼吸频率;rt:房间(环境)温度;s:单峰;SpO₂:动脉血氧饱和度;std:标准;t:三重峰;THF:四氢呋喃;TV:潮气量;UPLC:超高效液相色谱法;V_E:分钟(呼气)通气量(与MV同义);XRPD:X-射线粉末衍射(光谱);δ(δ):δ(ppm);μL(μl):微升。

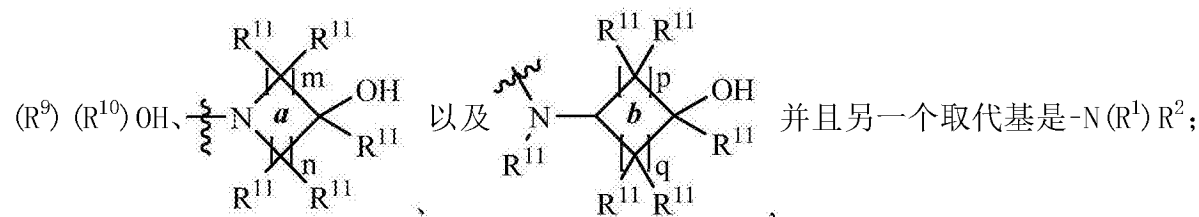
[0127] 贯穿本披露,本发明的各个方面可以以范围的形式呈现。应该理解的是,范围形式的描述仅仅是为了方便以及简洁,不应该被理解为对本发明范围的不灵活的限制。因此,范围的描述应该被认为是具体披露了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值,并且在适当的情况下,在范围内的数值的部分整数。例如,从1到6的范围的描述应该被认为具体披露子范围,例如从1到3、1到4、1到5、2到4、2到6、3到6等等,以及在该范围内的个别数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3以及6。无论范围的宽度如何,这都适用。

[0128] 化合物以及组合物

[0129] 本发明包括具有式 (I) 的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



[0131] 选自由Y¹以及Y²组成的组的取代基中的一个选自由以下组成的组: -N(R¹) -L-C



[0132] R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组:氢以及任选地取代的C₁-C₃烷基;

[0133] R²选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

[0134] R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组:烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基,其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

[0135] R⁹以及R¹⁰独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;或R⁹以及R¹⁰与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的C₃-C₆环烷基基团;

[0136] R¹¹的每种情况独立地选自由以下组成的组:H以及任选地取代的C₁-C₃-烷基;其中环b内的-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-基团任选地被与环b稠合的任选地取代的1,2-亚苯基基团替换;

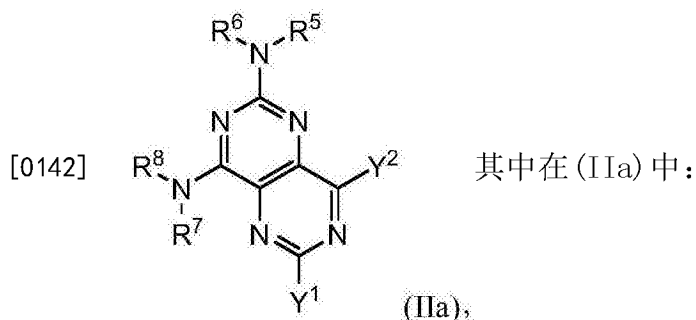
[0137] 每次出现的L是独立任选地取代的C₁-C₃亚烷基;

[0138] m以及n独立地选自由1、2、3以及4组成的组,以使得2≤m+n≤4;

[0139] p以及q独立地选自由0、1、2、3以及4组成的组,以使得2≤p+q≤4;

[0140] 其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0141] 在某些实施例中,具有式 (I) 的化合物是具有式 (IIa) 的化合物,或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



[0143] 选自由Y¹以及Y²组成的组的取代基中的一个是-L-C(R⁹)(R¹⁰)OH, 并且另一个取代基是-N(R¹)R²;

[0144] R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的C₁-C₃烷基;

[0145] R²选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

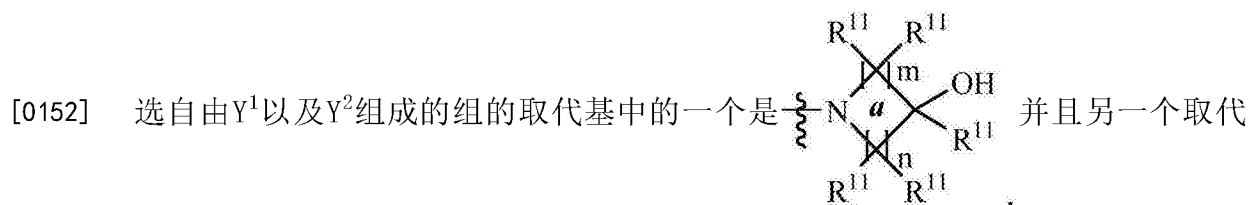
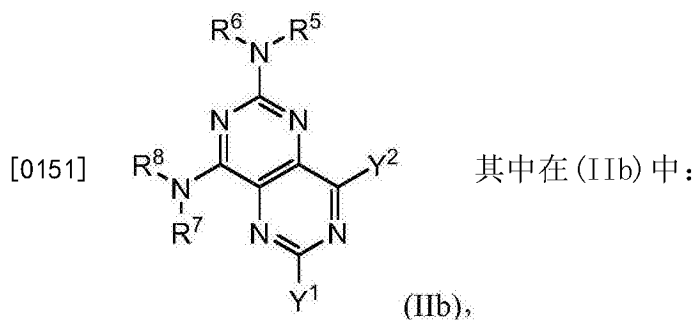
[0146] R⁶以及R⁸独立地选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的;

[0147] R⁹以及R¹⁰独立地选自由以下组成的组: 氢以及任选地取代的C₁-C₃-烷基; 或R⁹以及R¹⁰与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的C₃-C₆环烷基基团;

[0148] L是任选地取代的C₁-C₃亚烷基; 并且

[0149] 其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0150] 在某些实施例中, 具有式 (I) 的化合物是具有式 (IIb) 的化合物, 或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体:



[0153] R¹、R⁵以及R⁷独立地选自由以下组成的组: H以及任选地取代的C₁-C₃烷基;

[0154] R²选自由以下组成的组: 烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基, 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的; L是任选地取代的C₁-C₃亚烷基; 并且

[0155] R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基，其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的；

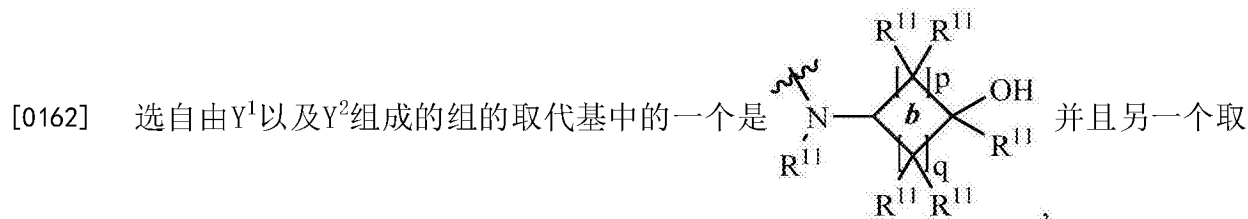
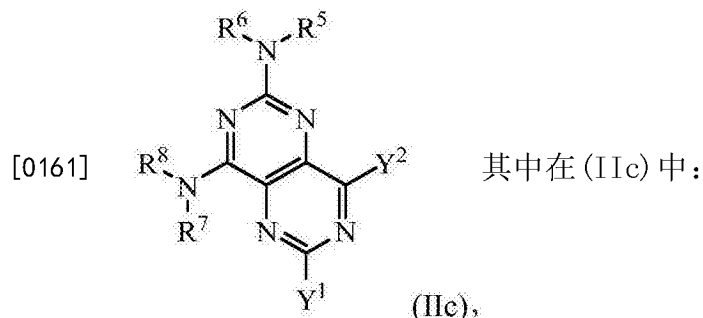
[0156] R^{11} 的每种情况独立地选自由以下组成的组：氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基；

[0157] L是任选地取代的 C_1 - C_3 亚烷基；

[0158] m以及n独立地选自由1、2、3以及4组成的组，以使得 $2 \leq m+n \leq 4$ ；

[0159] 其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0160] 在某些实施例中，具有式(I)的化合物是具有式(IIc)的化合物，或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体：



代基是 $-N(R^1)R^2$ ；

[0163] R^1 、 R^5 以及 R^7 独立地选自由以下组成的组：氢以及任选地取代的 C_1 - C_3 烷基；

[0164] R^2 选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基，其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的；

[0165] R^6 以及 R^8 独立地选自由以下组成的组：烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基以及杂芳基，

[0166] 其中烷基、环烷基、烯基、炔基、苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团是独立任选地取代的；

[0167] R^9 以及 R^{10} 独立地选自由以下组成的组：H以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基；或 R^9 以及 R^{10} 与它们所结合的碳原子组合以便形成任选地取代的 C_3 - C_6 环烷基基团；

[0168] R^{11} 的每种情况独立地选自由以下组成的组：H以及任选地取代的 C_1 - C_3 -烷基；其中环b内的 $-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-$ 基团任选地被与环b稠合的任选地取代的1,2-亚苯基基团替换；

[0169] 每次出现的L是独立任选地取代的 C_1 - C_3 亚烷基；

[0170] p以及q独立地选自由0、1、2、3以及4组成的组，以使得 $2 \leq p+q \leq 4$ ；

[0171] 其前提条件是烷基基团不被羟基基团取代。

[0172] 在某些实施例中，每次出现的烷基基团独立地任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代： C_1 - C_6 烷基、F、Cl、Br、I以及CN。

[0173] 在某些实施例中,每次出现的环烷基、烯基或炔基基团独立地任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、F、Cl、Br、I以及CN。

[0174] 在某些实施例中,每次出现的苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、F、Cl、Br、I、硝基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₀₋₂(C₁-C₆烷基)、-C(=O)OH以及-C(=O)OC₁-C₆烷基。

[0175] 在某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的C₁-C₆烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的芳基烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烯基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的炔基。

[0176] 在某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃-烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃-烷基;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃-烷基;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的芳基烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃-烷基;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烯基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是独立任选地取代的C₁-C₃-烷基;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的炔基。

[0177] 在某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁹以及R¹⁰是H。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的芳基烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烯基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是H;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的炔基。

[0178] 在某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;并且R⁹以及R¹⁰是CH₃。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的芳基烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烯基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹以及R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的炔基。

[0179] 在某些实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;并且R¹⁰是CH₃。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的芳基烷基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的烯基。在其他实施例中,R¹、R⁵以及R⁷是H;R⁹是H;R¹⁰是CH₃;并且R⁶以及R⁸是独立任选地取代的炔基。

[0180] 在某些实施例中,每次出现的烷基基团任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、F、Cl、Br、I以及CN。

[0181] 在某些实施例中,每次出现的环烷基、烯基或炔基基团独立地任选地被独立地选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、F、Cl、Br、I以及CN。

[0182] 在某些实施例中,每次出现的苯基、苯基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或杂芳基基团用独立地任选地被选自由以下组成的组的一个或多个取代基取代:C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基、F、Cl、Br、I、硝基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)(C₁-C₆烷基)、-S(=O)₀₋₂(C₁-C₆烷基)、-C(=O)OH以及-C(=O)OC₁-C₆烷基。

[0183] 在某些实施例中, R^1 选自由以下组成的组: H、 CH_3 以及丙基。

[0184] 在某些实施例中, R^2 选自由以下组成的组: CH_3 、乙基、 CH_2CHF_2 以及 CH_2CF_3 。

[0185] 在某些实施例中, R^5 选自由以下组成的组: H 以及 CH_3 。

[0186] 在某些实施例中, R^6 选自由以下组成的组: CH_3 、乙基、丙基、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2 (环丙基)、仲丁基 (sec-Bu)、 CH_2 (2-噻啉)、 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 以及 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 。

[0187] 在某些实施例中, R^7 选自由以下组成的组: H 以及 CH_3 。

[0188] 在某些实施例中, R^8 选自由以下组成的组: CH_3 、乙基、丙基、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2 (环丙基)、仲丁基 (sec-Bu)、 CH_2 (2-噻啉)、苄基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 以及 $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 。

[0189] 在某些实施例中, R^9 以及 R^{10} 独立地选自由以下组成的组: H、 CH_3 、乙基以及 CF_3 。

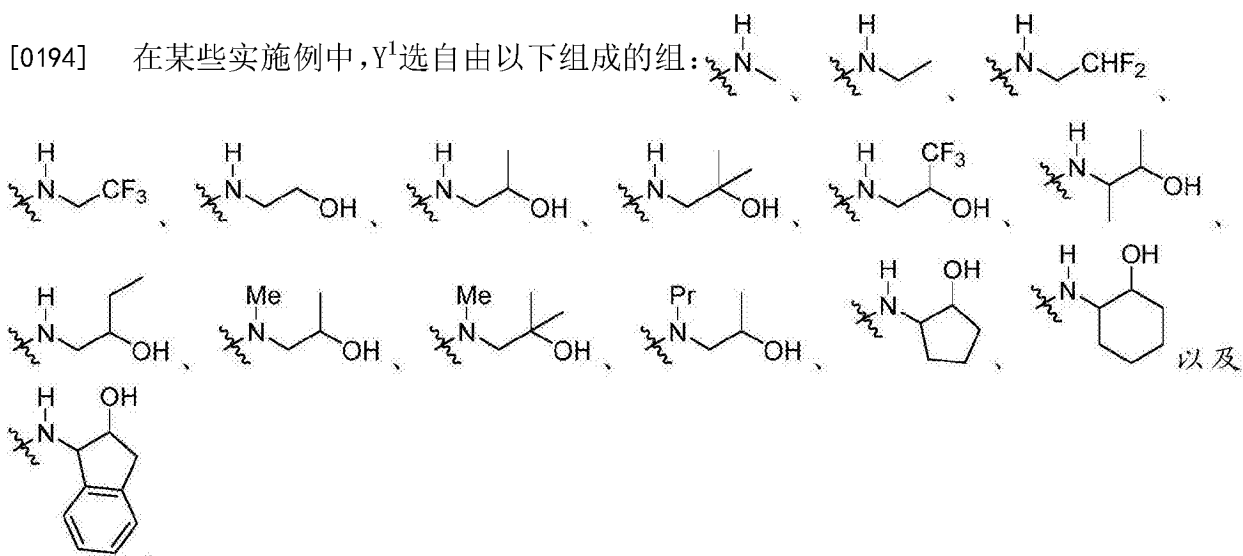
[0190] 在某些实施例中, R^{11} 选自由以下组成的组: H 以及稠合亚苯基环。

[0191] 在某些实施例中, L 选自由以下组成的组: 亚甲基、甲基取代亚甲基、二甲基取代亚甲基以及乙烯。

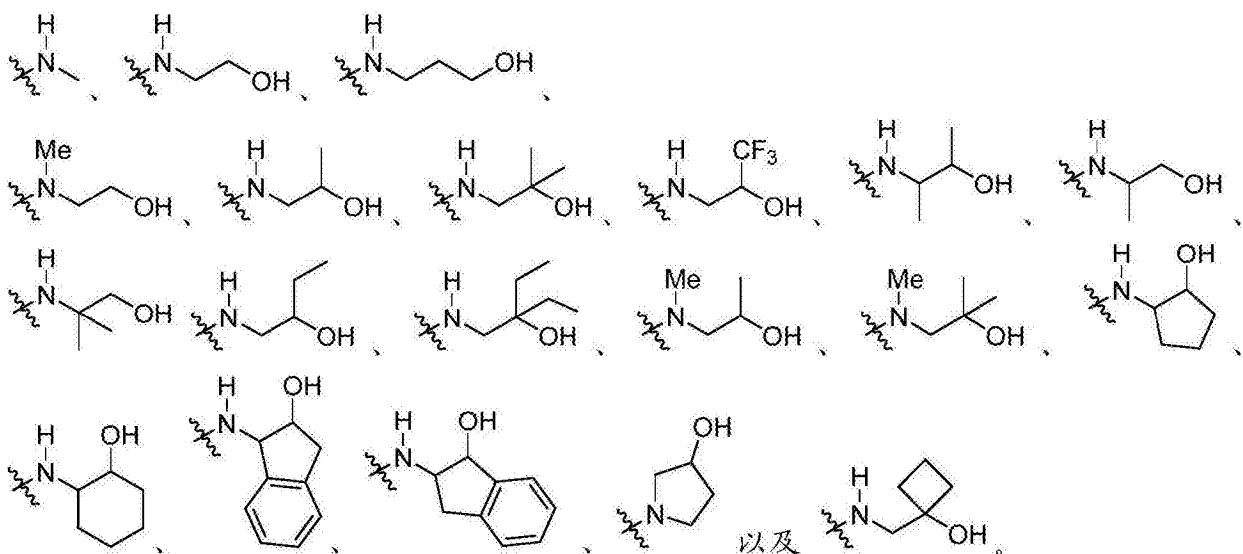
[0192] 在某些实施例中, m 以及 n 独立地选自由 1 以及 2 组成的组。

[0193] 在某些实施例中, p 以及 q 独立地选自由 0、3 以及 4 组成的组。

[0194] 在某些实施例中, Y^1 选自由以下组成的组:



[0195] 在某些实施例中, Y^2 选自由以下组成的组:



[0196] 在某些实施例中,具有式(I)的化合物选自由以下组成的组:

[0197] 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4);2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6);3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10);(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12);(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14);2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇(16);(S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(18);(R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(20);

[0198] 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(22);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24);3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26);2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27);2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(28);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31);1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32);1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33);2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇(34);

[0199] 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36);1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38);1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40);1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42);1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44);1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46);1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(47);2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(48);2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(49);2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52);2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(54);2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56);2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(58);2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60);2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62);2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64);3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(67);1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73);3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73);3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73);

[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74);1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76);(1R,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(77);(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(78);(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(79);(1R,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(80);(2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇(81);(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(82);(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83);(1S,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(84);(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(85);(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇(86);(1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇(87);2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇(90);2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(91);2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇(92);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(95);1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(96);1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97);1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99);(R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(100);(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(101);1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103);(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104);(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105);1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(107);1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(109);3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111);(S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(113);(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115);1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(117);3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119);(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(123);(1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(125);(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(127);(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(129);(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131);(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133);(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己

醇(135); (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137); (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139); (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141); (S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142); (S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143); (R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144); (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(145); 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇(146); 1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(147); 2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(149); 2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(154); (S)-1-[6-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇(155); (S)-1-[6-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156); (R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(158); (S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159); 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162); 1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163); (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(165); (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(166); (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168); (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(169); (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(174); (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(175); 其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体; 以及其任何组合。

[0200] 在某些实施例中, 盐包含酸, 这个酸选自由以下组成的组中的至少一种酸: 硫酸, 盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硝酸, 碳酸, 磷酸, 甲酸, 乙酸, 丙酸, 琥珀酸, 乙醇酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 苹果酸, 酒石酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 葡萄糖醛酸, 马来酸, 扁桃酸, 富马酸, 丙酮酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 苯甲酸, 邻氨基苯甲酸, 4-羟基苯甲酸, 苯乙酸, 扁桃酸, 双羟萘酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 泛酸, 对氨基苯磺酸, 硬脂酸, 褐藻酸, 三氟甲磺酸, 2-羟基乙磺酸, 对-甲苯磺酸, 环己基氨基磺酸, β -羟丁酸, 水杨酸, 半乳糖酸, 半乳糖醛酸, 以及糖精以及其任何组合。

[0201] 在某些实施例中, 本发明的至少一种化合物是进一步包含至少一种药学上可接受的载体的药物组合物的组分。

[0202] 本发明的化合物可以具有一个或多个立构中心, 并且每个立构中心可以独立地以(R)或(S)构型存在。在某些实施例中, 在此所述的化合物以光学活性或外消旋形式存在。在此所述的化合物包括具有在此所述治疗有用性质的外消旋、光学活性、区域异构以及立体异构形式或其组合。光学活性形式的制备以任何合适的方式进行, 包括作为非限制性实例, 通过用重结晶技术拆分外消旋形式、由光学活性起始材料合成、手性合成或使用手性固定相的色谱分离。在某些实施例中, 一种或多种异构体的混合物用作在此所述的治疗化合物。在其他实施例中, 在此所述的化合物含有一个或多个手性中心。这些化合物通过任何方式

制备,包括立体选择性合成,对映体选择性合成和/或对映异构体和/或非对映异构体混合物的分离。化合物及其异构体的拆分通过任何方式实现,包括作为非限制性实例,化学方法、酶促方法、分步结晶、蒸馏以及色谱法。

[0203] 在此所述的方法以及制剂包括使用具有本发明任何化合物的结构的化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式(也称为多晶型物)、溶剂化物、非晶形相和/或药学上可接受的盐,以及具有相同类型活性的这些化合物的代谢物以及活性代谢物。溶剂化物包括水、醚(例如四氢呋喃、甲基叔丁基醚)或醇(例如乙醇)溶剂化物、乙酸酯以及类似物质。在某些实施例中,在此所述的化合物以与药学上可接受的溶剂例如水以及乙醇的溶剂化形式存在。在其他实施例中,在此所述的化合物以非溶剂化形式存在。

[0204] 在某些实施例中,本发明的化合物以互变异构体形式存在。所有互变异构体均包括在在此所述化合物的范围内。

[0205] 在某些实施例中,在此所述的化合物被制备为前药。“前药”是在体内转化为母体药物的药剂。在某些实施例中,在体内给予后,前药被化学转化为化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在其他实施例中,前药通过一个或多个步骤或过程来酶促代谢为化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0206] 在某些实施例中,例如本发明化合物的芳族环部分上的位点易受各种代谢反应的影响。在芳族环结构上引入合适的取代基可以减少、最小化或消除这种代谢途径。在某些实施例中,降低或消除芳族环对代谢反应的敏感性的合适的取代基仅作为实例是氘、卤素或烷基。

[0207] 在此所述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子通过具有相同原子序数,但原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子量或质量数的原子来置换。适合包含在在此所述化合物中的同位素的实例包括但不限于²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、³⁶Cl、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P以及³⁵S。在某些实施例中,同位素标记的化合物可用于药物和/或底物组织分布研究。在其他实施例中,用较重的同位素如氘取代提供了较高的代谢稳定性(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)。在其他实施例中,用正电子发射同位素例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O以及¹³N来取代,可用于检查底物受体占据的正电子发射断层成像(PET)研究中。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或通过使用适当的同位素标记的试剂代替另外使用的未标记的试剂的方法来制备。

[0208] 在某些实施例中,在此所述的化合物通过其他手段标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0209] 合成

[0210] 在此所述的化合物以及具有不同取代基的其他相关化合物是使用在此所述并且在例如以下文献中所述的技术和材料来合成的:Fieser&Fieser的有机合成试剂(Fieser&Fieser's Reagents for Organic Synthesis),第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd的碳化合物化学(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds),第1-5卷以及增刊(Elsevier Science Publishers,1989);有机反应(Organic Reactions),第1-40卷(John Wiley and Sons,1991),Larock的综合性有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)(VCH Publishers Inc.,1989),March高等有机化学第四版(Advanced Organic Chemistry 4th Ed.),(Wiley 1992);Carey&Sundberg高等有机化学第四版

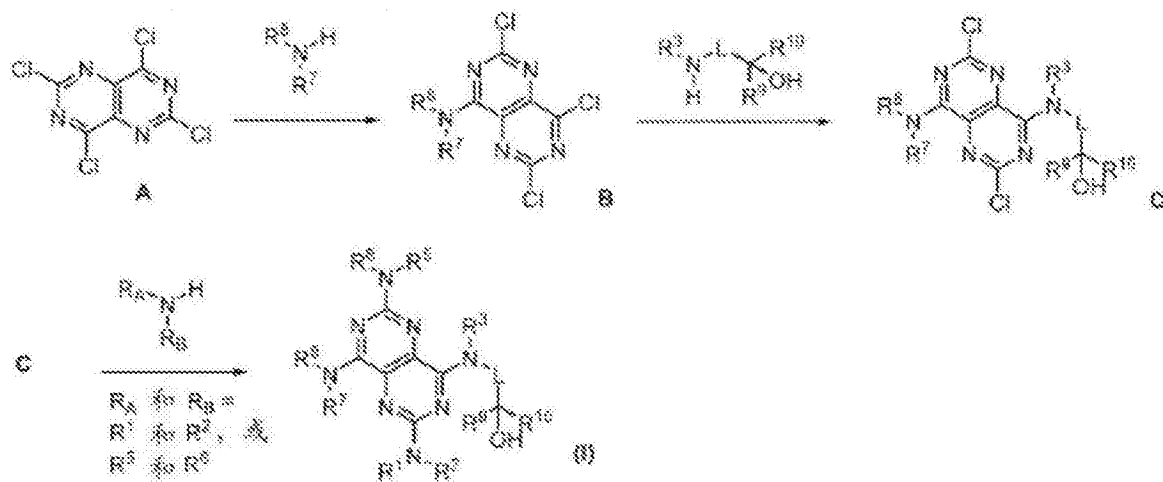
(Advanced Organic Chemistry, 4th Ed.), 第A以及B卷 (Plenum 2000, 2001), 以及Green&Wuts有机合成中的保护基第三版 (Green&Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed.) (Wiley 1999) (所有这些文献通过引用结合在此)。用于制备在此所述的化合物的一般方法通过使用适当的试剂以及条件来修改, 以便引入在此提供的式中所示的各种部分。

[0211] 在此所述的化合物使用任何合适的程序, 从化合物起始来合成, 所述化合物可从商业来源获得或者使用在此所述的程序制备。参见, 例如, 诺森 (Northen) 等人2002, 化学学会会刊Perkin汇刊 (J.Chem.Soc., Perkin Trans.) 1, 108-115; DOI:10.1039/B102224P。

[0212] 在非限制性实例中, 具有式 (I) 的化合物可以通过向氯代嘧啶并嘧啶中间体 (A) 中加入伯烷基胺来制备, 其中一个烷基胺含有侧挂醇部分 (方案1-3)。氨基烷醇可以在各个阶段加入; 例如直接与四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (A; 方案2) 反应或者加入到单烷基氨基-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (B; 方案1) 或者加入到双-烷基氨基-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (F; 方案3)。

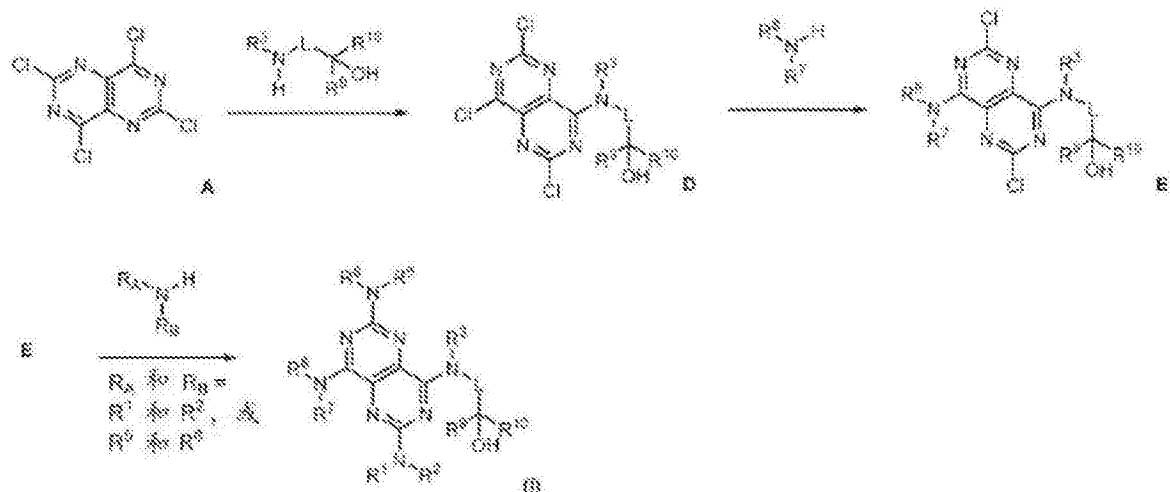
[0213] 还按照一般合成方案来制备类似物, 其中首先将胺加入到四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (i) 中; 其次在得到的烷基氨基-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (ii) 中加入醇; 最后, 胺与烷基-氨基-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶基-烷醇 (iii) 反应, 进行双加成反应 (方案4)。

[0214]

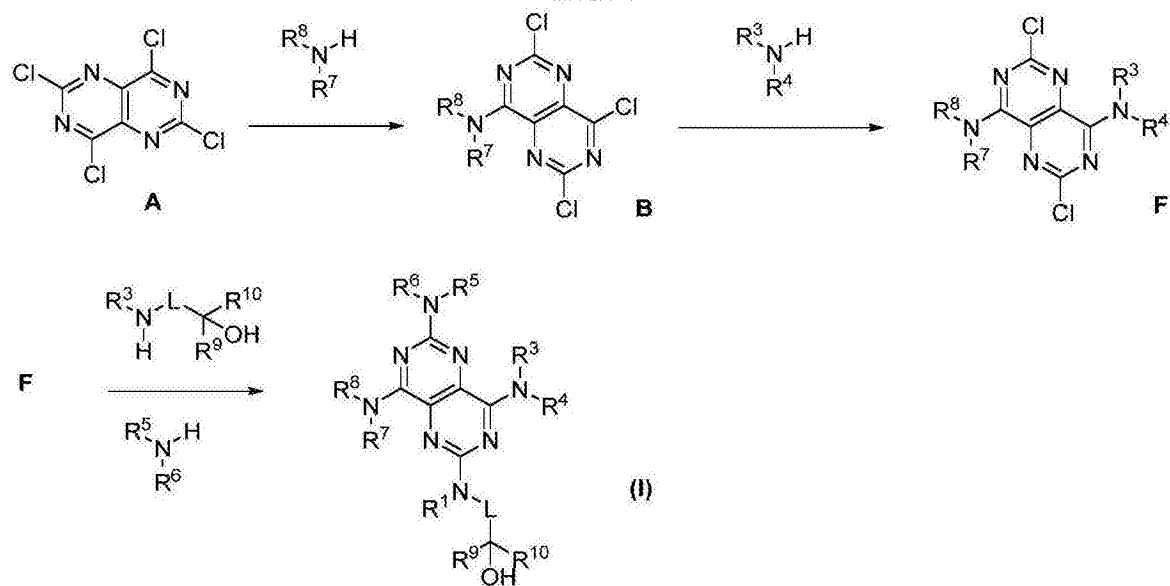


方案1.

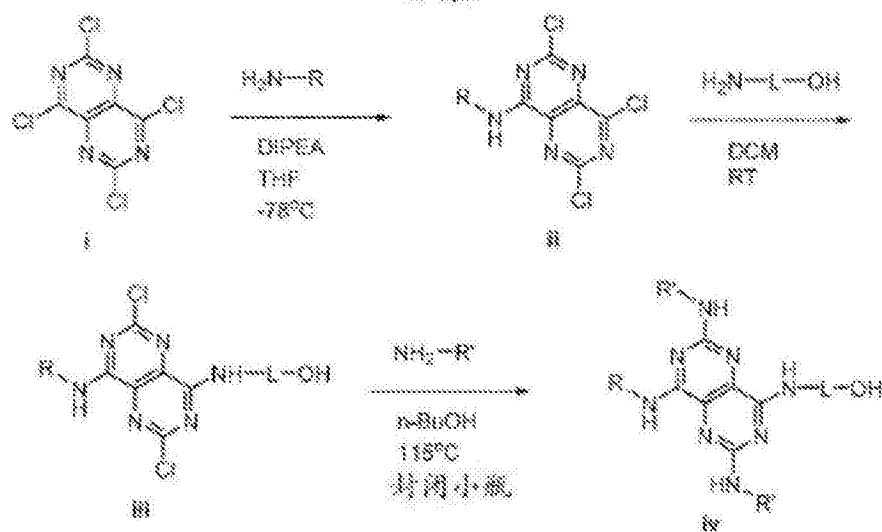
[0215]



方案2.



方案3



方案4

[0216] 在某些实施例中,反应性官能团如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基基团被保护,以

避免其不当地参与反应。使用保护基团来阻断部分或全部的反应性部分,并防止这些基团参与化学反应,直到保护基被移除。在其他实施例中,每个保护基团可以通过不同的方式被移除。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差异移除的要求。

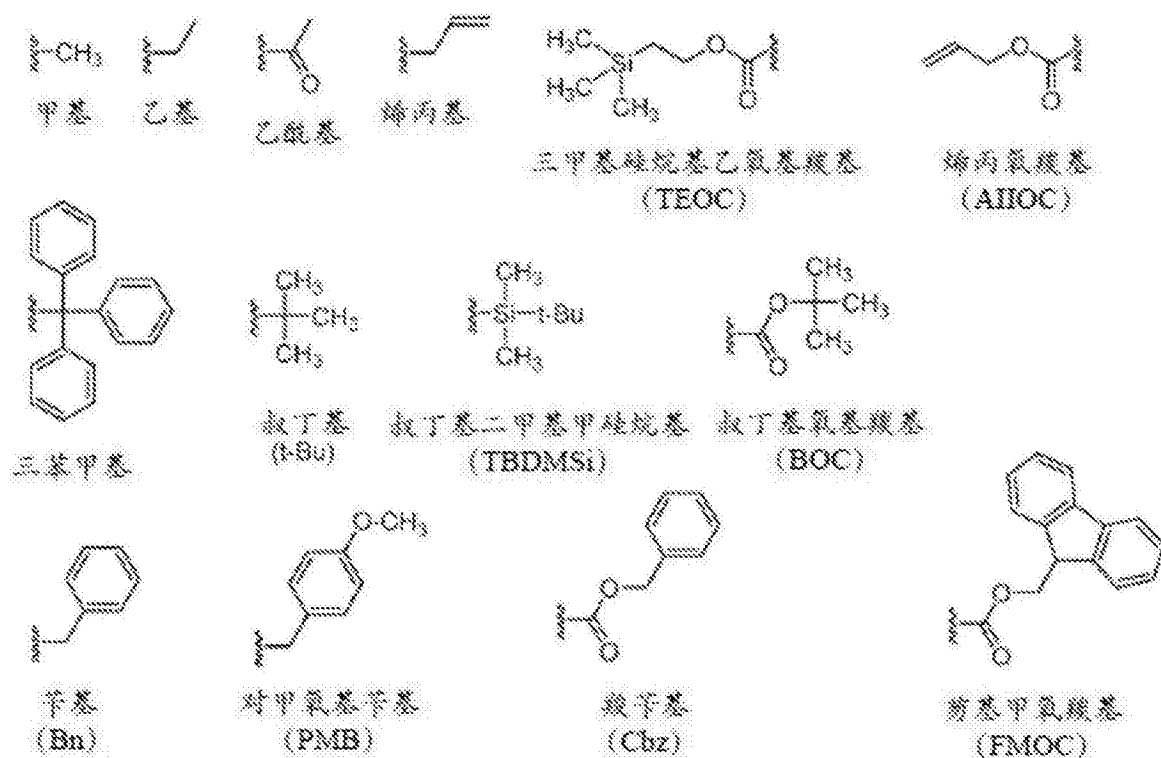
[0217] 在某些实施例中,保护基团通过酸、碱、还原条件(例如氢解)和/或氧化条件来移除。如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛以及叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,并且用于在氨基基团的存在下保护羧基以及羟基反应性部分,所述氨基基团使用可通过氢解作用来可移除的Cbz基团以及碱不稳定的Fmoc基团来保护。羧酸以及羟基反应性部分在胺存在下使用碱不稳定基团例如但不限于甲基、乙基以及乙酰基来封端,所述胺使用碱不稳定基团例如氨基甲酸叔丁基酯,或使用酸和碱稳定,但可水解移除的氨基甲酸酯来封端。

[0218] 在某些实施例中,羧酸以及羟基反应性部分用可水解移除的保护基团例如苄基基团来封端,而能够与酸氢键合的胺基基团用碱不稳定基团例如Fmoc来封端。羧酸反应性部分通过转化为如在此例示的简单酯化合物来保护,其包括转化为烷基酯,或者用可氧化移除的保护基团例如2,4-二甲氧基苄基来封端,而共存氨基基团用氟化不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯来封端。

[0219] 烯丙基封端基团在酸以及碱保护基团的存在下是有用的,因为前者是稳定的,并且随后通过金属或 π 酸催化剂来移除。例如,烯丙基封端的羧酸在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基的存在下用钯催化的反应来脱保护。另一种形式的保护基团是与化合物或中间体连接的树脂。只要残留物附着在树脂上,该官能团就会被封端并且不会发生反应。一旦从树脂中释放,官能团就可以反应。

[0220] 通常封端/保护基团可以选自:

[0221]



[0222] 其他保护基团,以及适用于产生保护基团及其移除的技术的在Greene&Wuts有机

合成中的保护基第三版 (Greene&Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.) John Wiley&Sons, New York, NY, 1999, 以及Kocienski保护基 (Kocienski, Protective Groups), Thieme Verlag, New York, NY, 1994中详细描述, 所述文献的披露内容通过引用结合在此。

[0223] 本发明的化合物可以按照上述合成方案中所述的一般方法制备。在此所述的试剂以及条件可以被修改以允许制备本发明的化合物, 并且这类修改是本领域技术人员已知的。在此所包括的方案旨在说明但不限制本领域技术人员可用于制备本发明化合物的化学以及方法。

[0224] 盐

[0225] 在此所述的化合物可以与酸和/或碱形成盐, 并且这些盐包括在本发明中。在某些实施例中, 所述盐是药学上可接受的盐。术语“盐”包括在本发明的方法中有用的游离酸和/或碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”是指在药物应用中提供效用的范围内具有毒性概况的盐。药学上不可接受的盐仍然可具有例如高结晶度的性质, 其在本发明的实践中具有效用, 例如在本发明的方法中有用的化合物的合成、纯化或配制过程中的效用。

[0226] 合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、半硫酸盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸以及磷酸 (包括磷酸氢盐以及磷酸二氢盐)。合适的有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环族、羧酸以及磺酸类的有机酸, 其实例包括甲酸, 乙酸, 丙酸, 琥珀酸, 乙醇酸, 葡糖酸, 乳酸, 苹果酸, 酒石酸, 柠檬酸, 抗坏血酸, 葡萄糖醛酸, 马来酸, 富马酸, 丙酮酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 苯甲酸, 邻氨基苯甲酸, 4-羟基苯甲酸, 苯乙酸, 扁桃酸, 扑酸 (双羟萘酸), 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 泛酸, 三氟甲磺酸, 2-羟基乙磺酸, 对甲苯磺酸, 对氨基苯磺酸, 环己基氨基磺酸, 硬脂酸, 褐藻酸, β -羟基丁酸, 水杨酸, 半乳糖酸, 半乳糖醛酸, 甘油磷酸以及糖精 (例如糖精盐, 糖酸盐)。相对于本发明的任何化合物, 盐可以由一摩尔当量的分数、一摩尔当量或一摩尔当量以上的酸或碱组成。

[0227] 本发明化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如金属盐, 包括碱金属盐、碱土金属盐以及过渡金属盐, 例如钙盐、镁盐、钾盐、钠盐以及锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如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) 以及普鲁卡因制成的有机盐。所有这些盐可以由相应的化合物通过例如使适当的酸或碱与化合物反应来制备。

[0228] 酸加成盐通常通过将目标游离碱与成盐剂在溶剂中混合, 形成溶液并将盐收集为固体而形成。成盐剂与游离碱的摩尔比可以变化 (例如1:1、2:1、1:2等)。1:1的比率可能是优选的。溶剂可以包括但不限于甲基乙基酮, 甲基异丁基酮, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 水, 庚烷, 甲基叔丁基醚, 环己烷, 甲苯, 甲醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 正丁醇, 2-丁醇, 异戊醇, 四氢呋喃以及乙腈, 以及它们的混合物。游离碱以及成盐剂在溶剂中的混合物可以在约室温至用于制备盐的溶剂或溶剂混合物的回流温度范围内的澄清溶液中形成。固体盐可以通过浓缩成盐剂以及游离碱的溶解混合物, 或者通过使混合物静置或搅拌一段时间而形成, 任选地包括将混合物冷却至比最初制备游离碱以及成盐剂的溶液的温度更低的温度。可以使用滴定、元素分析和/或 ^1H NMR来表征分离的固体盐的化学计量, 并且使用DSC和XRPD以及本领域已知的其他方法来表征结晶度。

[0229] 在某些实施例中,本发明的盐是结晶的。在其他实施例中,本发明的盐是非结晶的或无定形的。在其他实施例中,1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的结晶盐选自由以下组成的组中的至少一种:

[0230] (i) 结晶盐酸盐(31a),其具有根据图3A的XRPD光谱、根据图3B的XRPD峰,和/或根据图3C的DSC(差示扫描量热法)光谱;

[0231] (ii) 结晶双盐酸盐(31b),其具有根据图4A的XRPD光谱、根据图4B的XRPD峰,和/或根据图4C的DSC光谱;

[0232] (iii) 结晶丙二酸氢盐(31c),其具有根据图5A的XRPD光谱、根据图5B的XRPD峰,和/或根据图5C的DSC光谱;

[0233] (iv) 结晶马来酸氢盐形式Mal-A(31d-1),其具有根据图6A的XRPD光谱、根据图6B的XRPD峰,和/或根据图6C的DSC光谱;

[0234] (v) 结晶马来酸氢盐形式Mal-B(31d-2),其具有根据图7A的XRPD光谱、根据图7B的XRPD峰,和/或根据图7C的DSC光谱;

[0235] (vi) 结晶富马酸氢盐(31e),其具有根据图8A的XRPD光谱、根据图8B的XRPD峰,和/或根据图8C的DSC光谱;

[0236] (vii) 结晶L(+)酒石酸氢盐(31f),其具有根据图9A的XRPD光谱、根据图9B的XRPD峰,和/或根据图9C的DSC光谱;

[0237] (viii) 结晶D,L-扁桃酸盐(31g),其具有根据图10A的XRPD光谱、根据图10B的XRPD峰,和/或根据图10C的DSC光谱;

[0238] (ix) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-A(31h-1),其具有根据图10A的XRPD光谱、根据图10B的XRPD峰,和/或根据图10C的DSC光谱;

[0239] (x) 结晶甲苯磺酸盐形式Tos-B(31h-2),其具有根据图12A的XRPD光谱、根据图12B的XRPD峰,和/或根据图12C的DSC光谱;

[0240] (xi) 结晶甲磺酸盐(31i),其具有根据图13A的XRPD光谱、根据图13B的XRPD峰,和/或根据图13C的DSC光谱;

[0241] (xii) 结晶糖精盐(31j),其具有根据图14A的XRPD光谱、根据图14B的XRPD峰,和/或根据图14C的DSC光谱;

[0242] 以及其任何混合物。

[0243] 组合以及同时治疗

[0244] 在某些实施例中,当与至少一种用于预防和/或治疗呼吸控制障碍的另外化合物同时使用时,本发明的化合物可用于本发明的方法中。在某些实施例中,与至少一种用于预防和/或治疗呼吸控制障碍的另外化合物组合,本发明的化合物可用于本发明的方法中。

[0245] 这些另外的化合物可以包含本发明的化合物或其他化合物,例如已知治疗、预防或减轻呼吸障碍症状的市售化合物。在某些实施例中,本发明的至少一种化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体与至少一种用于预防和/或治疗呼吸障碍的另外化合物的组合在预防和/或治疗呼吸障碍,以及预防和/或治疗睡眠相关呼吸障碍中具有累加、互补或协同作用。

[0246] 在一个非限制性实例中,本发明化合物或其盐可以与下列药物中的一种或多种同时使用或组合使用:多沙普仑、多沙普仑的对映异构体、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、

甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂(例如右旋佐匹克隆以及唑吡坦)、苯并二氮杂卓受体激动剂(例如唑吡坦、扎来普隆、艾司唑仑、氟西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑)、食欲素拮抗剂(例如苏沃雷生)、三环抗抑郁药(例如多塞平)、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素(例如但不限于屈大麻酚)、食欲素、褪黑激素激动剂(如拉米替隆)、称为安帕金的化合物、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼。

[0247] 在一个非限制性实例中,本发明化合物或其盐可以与吸入治疗剂如氧气以及二氧化碳同时使用或组合使用,用于治疗睡眠呼吸障碍。

[0248] 安帕金的非限制实例是吡咯烷衍生物西坦药物诸如吡拉西坦以及茴拉西坦;包括一系列苯甲酰基哌啶以及苯甲酰基吡咯烷结构的“CX-”系列药物,诸如CX-516(6-(哌啶-1-基-羰基)喹噁啉),CX-546(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷-7-基-(1-哌啶基)-甲酮),CX-614(2H,3H,6aH-吡咯烷并(2,1-3',2')-1,3-恶嗪并-(6',5'-5,4)苯并(e)1,4-二恶烷-10-酮),CX-691(2,1,3-苯并恶二唑-6-基-哌啶-1-基-甲酮),CX-717,CX-701,CX-1739,CX-1763,以及CX-1837;苯并噻嗪衍生物诸如环噻嗪以及IDRA-21(7-氯基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪1,1-二氧化物);双芳基丙基磺酰胺诸如LY-392,098,LY-404,187(N-[2-(4'-氰基联苯-4-基)丙基]丙烷-2-磺酰胺),LY-451,646以及LY-503,430(4'-{(1S)-1-氟基-2-[(异丙基磺酰基)氨基]-1-甲基乙基}-N-甲基联苯-4-羧酰胺)。

[0249] 在一个实施例中,本发明包括组合物,所述组合物包含本发明化合物以及选自由以下组成的组的至少一种药剂:多沙普仑、多沙普仑的对映异构体、多沙普仑的对映异构体、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、增加睡眠呼吸障碍患者唤醒阈值的镇静剂(例如右旋佐匹克隆以及唑吡坦)、苯并二氮杂卓受体激动剂(例如唑吡坦、扎来普隆、艾司唑仑、氟西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑)、食欲素拮抗剂(例如苏沃雷生)、三环抗抑郁药(例如多塞平)、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素(例如但不限于屈大麻酚)、食欲素、褪黑激素激动剂(如拉米替隆)、称为安帕金的化合物、羟丁酸钠、莫达非尼以及阿莫达非尼,以及吸入治疗剂诸如氧以及二氧化碳气体。

[0250] 在另一个非限制性实例中,本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体可以与已知引起呼吸控制变化的一种或多种以下药物和药物类别同时使用或与其组合使用:阿片类麻醉药(例如吗啡,芬太尼,可待因,氢吗啡酮,氢可酮,羟吗啡酮,羟考酮,哌替啶,布托啡诺,卡芬太尼,丁丙诺啡,美沙酮,纳布啡,丙氧芬,喷他佐辛,瑞芬太尼,阿芬太尼,舒芬太尼以及他喷他多);苯并二氮杂卓(如咪达唑仑);以及镇静剂(如唑吡坦和右旋佐匹克隆);羟丁酸钠以及丙泊酚。在某些实施例中,本发明包括包含本发明化合物以及已知引起呼吸控制改变的至少一种药剂的组合物。在某些实施例中,至少一种药剂选自由以下组成的组:阿片类麻醉药、苯并二氮杂卓、镇静剂、安眠药以及丙泊酚。

[0251] 在另一个非限制性实例中,本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体可以与已知开始睡眠、保持睡眠和/或改变唤醒阈值的一种或多种以下药物和药物类别同时使用或组合使用,例如,唑吡坦,扎来普隆,右旋佐匹克隆,拉米替隆,艾司唑仑,替马西洋,多塞平,羟丁酸钠,苯巴比妥和其他巴比妥类,苯海拉明,多西拉敏和相关化合物。睡眠促进/稳定药物与本发明化合物的组合可以累加或协同地起作用,以改

善睡眠呼吸障碍指数。在某些实施例中,本发明的化合物稳定呼吸模式(即,减少各个呼吸之间的呼吸频率以及潮气量的变化)以及呼吸驱动(即减少呼吸肌的神经控制的波动),从而减少中枢性以及阻塞性呼吸暂停的发生率,同时如果残留呼吸暂停持续,则睡眠促进/稳定药物防止患者从睡眠中唤醒。伴有残余呼吸暂停的血气紊乱可能引起化学感受器刺激,继而引起全身中枢神经系统兴奋。从睡眠中唤醒阈值低的患者提前并且经常醒来(即,经历断裂性睡眠),并且由于超过化学感受器刺激水平的突然觉醒,这些患者经历呼吸作用过度。睡眠促进/稳定药物延迟皮质唤醒并允许对呼吸暂停引起的化学感受器刺激的更合适的通气响应。患者由于睡眠唤醒延迟而获益,因为断裂性睡眠减少,并且过度通气导致的中枢性呼吸暂停减少。

[0252] 如在此使用,两种或更多种化合物的组合可以指这样的组合物,其中个别化合物是物理上混合的或其中个别化合物是物理上分离的。组合疗法包括单独给予组分以产生所需的累加、互补或协同效应。

[0253] 在某些实施例中,化合物以及试剂在组合物中是物理上混合的。在其他实施例中,化合物以及药剂在组合物中物理上分离。

[0254] 在某些实施例中,本发明的化合物与用于治疗另一种障碍,但偶然导致呼吸控制的丧失或抑制的化合物共同给予。在这方面,本发明的化合物阻断或以其他方式降低由与其共同给予的化合物引起的对正常呼吸控制的抑制作用。这种治疗另一种疾病但抑制呼吸控制的化合物包括但不限于麻醉剂、镇静剂、安眠药、抗焦虑药、催眠药、酒精以及麻醉性止痛药。根据本领域技术人员已知的方法,共同给予的化合物可以单独给予,或以固体、凝胶或液体制剂中的固体和/或液体的混合物形式或作为溶液形式的组合组合物来给予。

[0255] 在某些实施例中,本发明的化合物与至少一种可用于治疗呼吸控制障碍的另外的化合物以及至少一种用于治疗其他疾病但导致呼吸控制丧失的化合物共同给药。在这方面,本发明的化合物与共同给药的呼吸控制剂以累加、互补或协同方式来起作用,以阻断或以其他方式降低由与其组合的其他化合物引起的对正常呼吸控制的抑制作用。例如,可以使用合适的方法计算协同效应,例如Sigmoid- E_{max} 方程(霍尔福德以及沙伊德(Holford & Scheiner), 1998, 临床药物动力学(Clin. Pharmacokinet.) 6:429-453), Loewe加和性方程(洛维以及穆什涅克(Loewe & Muischnek), 1926, 实验病理学以及药理学档案(Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.) 114:313-326), 中值效应方程(周以及泰勒莱(Chou & Talalay), 1984, 酶调节进展(Adv. Enzyme Regul.) 22:27-55), 以及通过使用等效线图(泰勒里达以及拉发(Tallarida & Raffa), 1996, 生命科学(Life Sci.) 58:23-28)。上面提到的每个方程可以应用于实验数据,以生成相应的图表以帮助评估药物组合的效果。与上述方程相关的对应图表分别是浓度-效应曲线、等效线图曲线以及组合曲线。

[0256] 在某些实施例中,本发明的化合物可以与至少一种用于治疗呼吸控制障碍的另外的化合物一起封装。在其他实施例中,本发明的化合物可与已知引起呼吸控制改变的治疗剂一起封装,所述治疗剂例如但不限于麻醉剂、镇静剂、抗焦虑药、催眠药、酒精以及麻醉性止痛药。共同封装可以基于但不限于剂量单位。

[0257] 方法

[0258] 在一个方面,本发明包括预防或治疗对其有需要的受试者的呼吸控制障碍或疾病的方法。所述方法包括向所述受试者给予有效量的至少一种本发明的化合物或其盐、溶剂

化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体,其任选地是进一步包含至少一种药学上可接受的载体的药物制剂的一部分。

[0259] 在另一个方面,本发明包括一种预防对其有需要的受试者的呼吸节律不稳定或使呼吸节律稳定的方法。所述方法包括向所述受试者给予有效量的至少一种本发明的化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体,其任选地是进一步包含至少一种药学上可接受的载体的药物制剂的一部分。

[0260] 在某些实施例中,给予本发明的制剂使受试者的呼吸节律稳定。在其他实施例中,给予本发明的制剂增加了受试者的每分通气量。

[0261] 在某些实施例中,不稳定与呼吸控制障碍或疾病相关。

[0262] 在某些实施例中,呼吸障碍或疾病选自麻醉剂诱导的呼吸抑制,麻醉药诱导的呼吸抑制,镇静剂诱导的呼吸抑制,安眠药诱导的呼吸抑制,抗焦虑药诱导的呼吸抑制,催眠药诱导的呼吸抑制,酒精引起的呼吸抑制,止痛剂引起的呼吸抑制,睡眠呼吸暂停(包括但不限于混合性中枢性、阻塞性、解剖性),早产儿呼吸暂停,肥胖-通气不足综合征,原发性肺泡通气不足综合征,呼吸困难,高空病,缺氧,高碳酸血症,慢性阻塞性肺病(COPD),婴儿猝死综合征(SIDS),阿尔茨海默病,帕金森病,中风,杜氏肌营养不良、以及脑和脊髓外伤性损伤。在其他实施例中,呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑药剂、催眠药剂、酒精或麻醉药导致。在其他实施例中,本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体可以与已知开始睡眠、保持睡眠和/或改变唤醒阈值的一种或多种以下药物和药物类别同时使用或组合使用,例如,唑吡坦,扎来普隆,右旋佐匹克隆,拉米替隆,艾司唑仑,替马西泮,羟丁酸钠,多塞平,苯巴比妥和其他巴比妥类,苯海拉明,多西拉敏和相关化合物。

[0263] 在某些实施例中,向受试者进一步给予至少一种用于预防或治疗呼吸障碍或疾病的另外的化合物。在其他实施例中,所述至少一种另外的化合物选自自由以下组成的组:多沙普仑、多沙普仑的对映异构体、乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮以及相关化合物、镇静剂(例如右旋佐匹克隆以及唑吡坦)、羟丁酸钠、苯并二氮杂卓受体激动剂(例如唑吡坦、扎来普隆、右旋佐匹克隆、艾司唑仑、氟西洋、夸西洋、替马西泮、三唑仑)、食欲素拮抗剂(例如苏沃雷生)、三环抗抑郁药(例如多塞平)、5-羟色胺能调节剂、腺苷和腺苷受体以及核苷转运蛋白调节剂、大麻素(例如但不限于屈大麻酚)、食欲素、褪黑激素激动剂(如拉米替隆)以及称为安帕金的化合物。

[0264] 在其他实施例中,与使用机械通气装置或气道正压装置一起,将所述制剂向受试者给予。在某些实施例中,通过吸入、局部、口服、鼻、经颊、直肠、胸膜、腹膜、阴道、肌内、皮下、经皮、硬膜外、鞘内或静脉内途径来给予所述制剂。在其他实施例中,受试者是鸟类或哺乳动物,包括但不限于小鼠、大鼠、雪貂、豚鼠、非人灵长类动物(例如猴)、狗、猫、马、牛、猪以及其他家畜。在某些实施例中,受试者是人。

[0265] 药物组合物以及制剂

[0266] 本发明还包括至少一种本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体的药物组合物用于实施本发明的方法的用途。这种药物组合物可以由呈适合向受试者给予的形式的至少一种本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体组成,或者所述药物组合物可以包含至少一种本发明化合物或其盐、溶剂化物、对映异构体、非对映异构体或互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的载体、

一种或多种另外的成分或这些成分的某种组合。本发明的至少一种化合物可以以例如与生理上可接受的阳离子或阴离子结合的生理上可接受的盐的形式存在于药物组合物中,如本领域所熟知。

[0267] 在一个实施例中,可以给予用于实施本发明的方法的药物组合物以便递送1ng/kg/天至100mg/kg/天的剂量。在其他实施例中,可以给予用于实施本发明的方法的药物组合物以便递送1ng/kg/天至1,000mg/kg/天的剂量。

[0268] 本发明药物组合物中活性成分、药学上可接受的载体以及任何另外成分的相对量将根据所治疗受试者的特性、体型以及状况而变化,并且还取决于给予组合物的途径。举例来说,组合物可包含0.1%至100% (w/w) 之间的活性成分。

[0269] 可用于本发明方法的药物组合物可加以适当地研发以便有利于鼻内、吸入、口服、直肠、阴道、胸膜、腹膜、肠胃外、局部、经皮、肺部、鼻内、经颊、眼部、硬膜外、鞘内、静脉内或另一种给予途径。在本发明的方法中有用的组合物可以向哺乳动物或鸟的脑、脑干或中枢神经系统的任何其他部分直接给予。其他预期的制剂包括投射的纳米颗粒、微球体、脂质体制剂、包衣的颗粒、聚合物共轭物、含有活性成分的再密封的红细胞以及基于免疫学的制剂。

[0270] 在某些实施例中,本发明的组合物是药物基质的一部分,其允许操作不溶性材料以及改善其生物利用度,开发受控或持续释放的产品以及产生均匀的组合物。举例来说,可使用热熔挤出、固体溶液、固体分散体、尺寸减小技术、分子复合物(例如环糊精等)、微粒以及颗粒以及制剂包衣工艺来制备药物基质。在这类过程中可以使用无定形相或结晶相。

[0271] 给予途径对于本领域技术人员将是显而易见的,并将取决于许多因素,包括所治疗疾病的类型以及严重程度,所治疗的家畜或人类患者的类型以及年龄以及类似因素。

[0272] 在此描述的药物组合物的制剂可以通过药理学和药学领域已知的或今后开发的任何方法来制备。通常,这些制备方法包括以下步骤:使活性成分与载体或一种或多种其他辅助成分结合,然后如果必要或合乎需要,将产品成形或封装成期望的单剂量或多剂量单元。

[0273] 在此使用,“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的个别量。活性成分的量通常等于将向受试者给予的活性成分的剂量或这种剂量的便利分率,例如这种剂量的一半或三分之一。单位剂型可以是单个日剂量或多个日剂量(例如每天约1-4个或更多个剂量)中的一个。当使用多个日剂量时,单位剂型对于每个剂量来说可以相同或不同。

[0274] 虽然在此提供的药物组合物的描述主要涉及适合于根据处方来向人类给予的药物组合物,但是本领域技术人员将理解,这类组合物通常适合于向各种动物给予。为了使组合物适于向各种动物给予,对适于向人类给予的药物组合物进行改进是已得到充分认识的,普通的兽医药理学家只需要普通的(如果有的话)实验,就可以设计并实施这种改进。考虑给予本发明药物组合物的受试者包括但不限于人以及其他灵长类动物,哺乳动物包括商业相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、猫以及狗。

[0275] 在某些实施例中,使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体来配制本发明的组合物。在某些实施例中,本发明的药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明化合物以及药学上可接受的载体。可用的药学上可接受的载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇、重组人白蛋白(例如Recombunin®)、增溶明胶(例如Gelofusine®)以及其他药学上可接受

的盐溶液例如磷酸盐以及有机酸的盐。这些以及其他药学上可接受的载体的实例在雷明登氏药理学全书(Remington's Pharmaceutical Sciences) (1991, Mack Publication Co., New Jersey) 中描述。

[0276] 载体可以是溶剂或分散介质, 其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇以及液体聚乙二醇以及类似物质)、重组人白蛋白、增溶明胶、其合适混合物以及植物油。例如, 通过使用诸如卵磷脂的包衣, 在分散液的情况下通过维持所需的粒径并且通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂以及抗真菌剂, 例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞以及类似物质来防止微生物的作用。在许多情况下, 优选在组合物中包含等渗剂, 例如糖、氯化钠或多元醇如甘露糖醇以及山梨糖醇。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝或明胶来延长可注射组合物的吸收。

[0277] 制剂可以与常规赋形剂混合使用, 即, 适用于口服、肠胃外、鼻内、吸入、静脉内、皮下、经皮肠内或本领域已知的任何其他合适给予模式的药学上可接受的有机或无机载体物质。药物制剂可以灭菌, 并且如果需要的话与助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压缓冲液的盐、着色剂、调味剂和/或赋予香味的物质以及类似物质混合。如果需要, 还可以将其与其他活性剂(例如其他镇痛剂、抗焦虑剂或催眠剂) 组合。如在此所用, “另外成分” 包括但不限于可以用作药物载体的一种或多种成分。

[0278] 本发明的组合物可以包含占组合物总重量约0.005%至2.0%的防腐剂。防腐剂用于在暴露于环境中的污染物的情况下防止腐败。根据本发明有用的防腐剂的实例包括但不限于选自苄醇、山梨酸、对羟基苯甲酸酯、咪唑脲及其组合的那些防腐剂。特别优选的防腐剂是约0.5%至2.0%苯甲醇与0.05%至0.5%山梨酸的组合。

[0279] 该组合物优选包含抑制该化合物降解的抗氧化剂以及螯合剂。对于某些化合物, 优选的抗氧化剂是占组合物总重量的约0.01%至0.3%优选范围内的BHT、BHA、 α -生育酚以及抗坏血酸, 更优选0.03%至0.1%范围内的BHT。优选地, 螯合剂以占组合物总重量的0.01重量%至0.5重量%的量存在。特别优选的螯合剂包括占组合物总重量约0.01%至0.20%重量范围, 更优选0.02%至0.10%范围内的乙二胺四乙酸盐(例如乙二胺四乙酸二钠) 以及柠檬酸。螯合剂对于螯合组合物中的金属离子是有用的, 这些金属离子可能对制剂的保质期有害。虽然对于一些化合物来说, BHT以及乙二胺四乙酸二钠分别是特别优选的抗氧化剂以及螯合剂, 但是其他合适并且等效的抗氧化剂以及螯合剂可以对它们进行替换, 如本领域技术人员所知。

[0280] 可以使用常规方法制备液体悬浮液以实现活性成分在水性或油性媒介物中的悬浮。水性媒介物包括例如水以及等渗盐水。油性媒介物包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油, 分馏植物油以及矿物油例如液体石蜡。液体悬浮液可进一步包含一种或多种另外成分, 包括但不限于悬浮剂、分散剂或润湿剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂以及甜味剂。油性悬浮液可以进一步包含增稠剂。已知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆、氢化食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶、阿拉伯胶以及纤维素衍生物如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素。已知的分散剂或润湿剂包括但不限于天然存在的磷脂例如卵磷脂, 烯化氧与脂肪酸的缩合产物, 烯化氧与长链脂肪醇的缩合产物, 烯化氧与衍生自脂肪酸以及己糖醇的偏酯的缩合产物, 或烯化氧与衍生自脂肪酸以及己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯, 十

七乙烯氧基鲸蜡醇,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯以及聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂、阿拉伯胶以及离子或非离子表面活性剂。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯、抗坏血酸以及山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖以及糖精。

[0281] 活性成分在水性或油性溶剂中的液体溶液可以以与液体悬浮液基本上相同的方式制备,主要区别在于活性成分被溶解而不是悬浮在溶剂中。如在此使用,“油性”液体是包含含碳液体分子并且表现出比水小的极性特性的液体。本发明的药物组合物的液体溶液可以包含关于液体悬浮液描述的每种组分,应该理解,悬浮剂不一定会帮助活性成分溶解在溶剂中。水性溶剂包括例如水以及等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油以及矿物油例如液体石蜡。

[0282] 本发明药物制备物的粉末和颗粒制剂可以使用已知方法制备。这类制剂可以向受试者直接给予,例如用于形成片剂,填充胶囊,或通过向其中加入水性或油性媒介物来制备水性或油性悬浮液或溶液。这些制剂中的每一种可进一步包含一种或多种分散剂或润湿剂、悬浮剂、离子型以及非离子型表面活性剂以及防腐剂。这些制剂中还可以包含其他赋形剂,例如填充剂以及甜味剂、调味剂或着色剂。

[0283] 本发明的药物组合物也可以以水包油乳液或油包水乳液的形式制备、封装或销售。油相可以是植物油如橄榄油或花生油,矿物油如液体石蜡,或这些油的组合。这类组合物可以进一步包含一种或多种乳化剂,例如天然存在的树胶例如阿拉伯树胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂如大豆或卵磷脂磷脂,由脂肪酸与己糖醇酐的组合得到的酯或偏酯如山梨糖醇酐单油酸酯,以及这类偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。这些乳液还可以含有其他成分,包括例如甜味剂或调味剂。

[0284] 用化学组合物来浸渍或涂覆材料的方法是本领域已知的,并且包括但不限于将化学组合物沉积或结合到表面上的方法,在材料(即例如使用生理上可降解的材料)的合成过程中将化学组合物结合到材料结构中的方法,以及将水性或油性溶液或悬浮液吸收到吸收性材料中的方法,随后进行或不进行干燥。用于混合组分的方法包括物理研磨,在固体以及悬浮液制剂中使用丸粒,以及在经皮贴剂中混合,如本领域技术人员已知的。

[0285] 给予/给药

[0286] 治疗方案可能会影响有效量的构成。治疗性制剂可以在呼吸障碍事件发作之前或之后向患者给予。此外,可以每天或依次给予若干分开的剂量以及交错的剂量,或者可以连续输注剂量,或者可以是快速浓注(bolus injection)。此外,如治疗或预防情况的紧急情况所示,治疗制剂的剂量可按比例增加或减少。

[0287] 将本发明的组合物向患者,优选哺乳动物,更优选人类给予,可以使用已知的程序,以有效治疗患者的呼吸控制障碍的剂量以及时间来进行。实现治疗效果所需的治疗化合物的有效量可根据诸如以下因素而变化:所使用的具体化合物的活性;给予时间;化合物的排泄率;治疗的持续时间;与化合物组合使用的其他药物、化合物或物质;所治疗的患者的疾病或障碍的状态、年龄、性别、体重、状况、一般健康状况以及以前的病史,以及医学领域中众所周知的类似因素。剂量方案可以调整以提供最佳的治疗响应。例如,可以每天给予几个分开的剂量,或者如治疗情况的紧急情况所示,可以按比例减少剂量。本发明治疗性化合物的有效剂量范围的非限制性实例为约0.01mg/kg至100mg/kg体重/天。本领域普通技术

人员将能够研究相关因素,并且在不进行过度实验的情况下确定治疗化合物的有效量。

[0288] 该化合物可以每天数次向动物给予,或者可以不频繁地给予,例如每天一次,每周一次,每两周一次,每月一次或甚至更不频繁地,如每几个月一次或甚至每年一次或更不频繁。可以理解,每天给药的化合物的量可以在非限制性实例中每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天给药。例如,在每隔一天给药的情况下,可以在星期一开始给予每天5mg的剂量,并且在星期三给予第一个随后的每天5mg的剂量,在星期五给予第二个随后的每天5mg的剂量,等等。剂量的频率对于本领域技术人员将是显而易见的,并将取决于许多因素,例如但不限于所治疗疾病的类型以及严重性,动物的类型以及年龄等。

[0289] 本发明药物组合中活性成分的实际剂量水平可以变化,以获得有效实现特定患者、组合物以及给药方式的所需治疗响应的活性成分的量,并且对患者无毒性。

[0290] 具有本领域普通技能的医生,例如医师或兽医可以容易地确定并且开出所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以比实现所需治疗效果所需的水平低的水平来开始在药物组合物中使用的本发明化合物的剂量,并逐渐增加剂量直至达到所需效果。

[0291] 在具体的实施例中,以便于给药以及剂量均一性的剂量单位形式来配制化合物是特别有利的。如在此使用的剂量单位形式是指适于作为待治疗患者的单一剂量的物理上分开的单位;每个单位含有预定量的治疗化合物,所述预定量经计算与所需的药物媒介物联合产生所需的治疗效果。本发明的剂量单位形式由以下因素决定并且直接取决于以下因素:(a) 治疗化合物的独特特征以及待实现的特定治疗效果,以及(b) 混配/配制用于治疗患者的呼吸障碍的这种治疗化合物的领域中固有限制。

[0292] 在某些实施例中,本发明的组合物以每天1至5次或更多的剂量向患者给予。在其他实施例中,本发明的组合物以包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次至一周一次以及每两周一次的剂量范围向患者给予。本领域技术人员将容易明白,取决于许多因素,本发明的各种组合组合物的给药频率将根据受试者而变化,所述因素包括但不限于年龄、待治疗的疾病或障碍、性别、整体健康状况等因素。因此,本发明不应该被理解为限于任何特定的剂量方案,并且要由主治医师考虑到关于患者的所有其他因素来确定要向任何患者给予的精确剂量以及组合物。

[0293] 用于给予的本发明的化合物可以在约1 μ g至约7,500mg、约20 μ g至约7,000mg、约40 μ g至约6,500mg、约80 μ g至约6,000mg、约100 μ g至约5,500mg、约200 μ g至约5,000mg、约400 μ g至约4,000mg、约800 μ g至约3,000mg、约1mg至约2,500mg、约2mg至约2,000mg、约5mg至约1,000mg、约10mg至约750mg、约20mg至约600mg、约30mg至约500mg、约40mg至约400mg、约50mg至约300mg、约60mg至约250mg、约70mg至约200mg、约80mg至约150mg的范围内,以及它们之间的任何以及所有全部或部分增量。

[0294] 在一些实施例中,本发明化合物的剂量为约0.5 μ g至约5,000mg。在一些实施例中,用于在此所述组合物中的本发明化合物的剂量是小于约5,000mg,或小于约4,000mg,或小于约3,000mg,或小于约2,000mg,或小于约1,000mg,或小于约800mg,或小于约600mg,或小于约500mg,或小于约200mg,或小于约50mg。类似地,在一些实施例中,如在此所述的第二化合物的剂量是小于约1,000mg,或小于约800mg,或小于约600mg,或小于约500mg,或小于约400mg,或小于约300mg,或小于约200mg,或小于约100mg,或小于约50mg,或小于约40mg,或小于约30mg,或小于约25mg,或小于约20mg,或小于约15mg,或小于约10mg,或小于约5mg,或

小于约2mg,或小于约1mg,或小于约0.5mg,以及其任何以及所有全部或部分增量。

[0295] 在某些实施例中,本发明涉及封装的药物组合物,其包含:容器,所述容器容纳单独或与第二药剂组合的治疗有效量的本发明化合物;以及使用该化合物来治疗、预防或减轻患者呼吸障碍的一种或多种症状的说明书。

[0296] 术语“容器”包括用于容纳药物组合物或用于管理稳定性或吸水的任何接受器。例如,在某些实施例中,容器是容纳药物组合物的封装,所述药物组合物是例如液体(溶液以及悬浮液)、半固体、冻干固体、存在于双腔室中的溶液以及粉末或冻干制剂。在其他实施例中,容器不是容纳药物组合物的封装,即容器是容纳经封装的药物组合物或未经封装的药物组合物,以及使用该药物组合物的说明书的接受器,例如盒子或小瓶。而且,封装技术在本领域中是众所周知的。应当理解的是,药物组合物的使用说明书可以包含在含有药物组合物的封装上,因此说明书与封装产品的功能关系增加。然而,应该理解的是,说明书可以包含与化合物执行其预期功能的能力有关的信息,例如治疗、预防或减少患者的呼吸障碍。

[0297] 给药

[0298] 任何本发明组合物的给药途径包括吸入、口服、鼻内、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经粘膜(例如舌下、舌侧、(经)颊腔、(经)尿道、阴道(例如、经阴道以及阴道周围、鼻内(内)以及(经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、硬膜外、胸膜内、腹膜内、皮下、肌肉、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入以及局部给予。

[0299] 合适的组合物以及剂型包括例如片剂,胶囊,囊片,丸剂,胶丸,锭剂,乳剂,分散剂,悬浮剂,溶液剂,糖浆剂,颗粒剂,珠剂,经皮贴剂,凝胶剂,散剂,丸粒,乳浆剂,糖锭,霜剂,糊剂,膏药,洗剂,圆片,栓剂,用于鼻或口服给药的液体喷雾剂,用于吸入的干粉或雾化制剂,用于膀胱内给药的组合物以及制剂以及类似物质。应该理解,可用于本发明的制剂以及组合物不限于在此描述的具体制剂以及组合物。

[0300] 口服给药

[0301] 在一个实施例中,可以配制本发明的化合物以制备用于口服给药的药物组合物。在其他实施例中,用于口服给药的组合物可以被设计成促进药物的缓释,从而调节摄取时化合物暴露的位置、程度以及速率。影响药物暴露目标区域的因素可能是药物的pH或酶促稳定性,与其他药物(如某些抗生素)的反应性,作为盐或游离碱的溶解度,电离行为以及特定环境中的药效学以及药代动力学行为。一些药物在十二指肠或其他肠道部位得到更好的吸收。

[0302] 延迟释放是一种特别有用的缓释模式,其将药物以其最浓缩的形式递送至十二指肠或其他肠道位置。在一个优选的实施例中,配制本发明的化合物以促进递送至十二指肠以及任选的其他肠道位置。使用包含肠溶包衣的组合物可以实现延迟释放。肠溶包衣在高酸性环境下不溶,多酸包衣在胃pH下保持非离子化并且是完整的。然而,在十二指肠或其他肠道区域的轻度酸性(>pH 5.5)、中性或轻度碱性条件(pH 6.5-7.6)下,涂层电离、膨胀并且分解,使经包衣的实体暴露于环境中。存在允许在特定pH下或附近电离的包衣选项(例如Eudragit L-110,电离阈值pH 6.0;Eudragit S-100,电离阈值pH 7.0)。

[0303] 在另一个实施例中,本发明的化合物可以与肠溶包衣一起配制,所述肠溶包衣已经通过在包衣之前将增塑剂添加到聚合物中而被改性。可以添加增塑剂以便调节涂层的抗剥落或开裂的性能,同时还降低涂层的玻璃化转变温度以使得涂层在涂覆期间能够平滑并

且均匀地铺展。合适的增塑剂包括聚乙二醇8000 (PEG 8000)、柠檬酸三乙酯 (TEC) 以及甘油三乙酸酯,其可以掺入到聚合物肠溶包衣剂中。

[0304] 本发明的化合物可以在多种剂型下进行肠溶配制,包括(但不限于)胶囊、活性药物本身的颗粒、珠粒以及片剂。在一个实施例中,所述组合物可以包含囊封在胶囊中的药物,所述胶囊被肠溶包衣以便在十二指肠或其他肠道环境中释放药物。在本发明的一个方面,药学上可接受的胶囊包括硬胶囊,其可以由植物衍生的多糖、淀粉以及纤维素或明胶组成。在另一个实施例中,药学上可接受的胶囊包括软明胶胶囊。明胶胶囊可以由动物衍生的胶原蛋白组成或来自羟丙基甲基纤维素,改性形式的纤维素,并且使用明胶、水以及增塑剂如山梨醇或甘油的任选混合物来制造。

[0305] 在一个实施例中,本发明的分子可以以纯颗粒或粉末形式囊封,不含载体、赋形剂或其他药学上可接受的添加剂。在其他实施例中,本发明的分子可以与一种或多种药学上可接受的载体,赋形剂,抗氧化剂(例如焦亚硫酸钠、丁基化羟基甲苯[BHT]),抗真菌剂(例如苯甲酸以及抗坏血酸及其盐,以及酚类化合物如对羟基苯甲酸的甲酯、乙酯、丙酯以及丁酯(对羟基苯甲酸酯)),抗微生物防腐剂(例如苯甲酸钠、山梨酸),着色剂以及调味剂一起囊封。赋形剂可有助于胶囊填充行为、稳定性并且当胶囊在体内崩解时,有助于药物分布。在另一个实施例中,本发明化合物的颗粒和/或粉末可以在置于胶囊中之前进行肠溶包衣。置于胶囊中的肠溶包衣的颗粒和/或粉末可具有一种或几种类型的肠溶包衣,以使药物能够递送至肠的不同区域。胶囊可能缺乏肠溶包衣,或者可能包衣有肠溶包衣,所述肠溶包衣与胶囊内任何肠溶包衣材料所涂覆的涂层相匹配或完全不同。

[0306] 在另一个实施例中,本发明的分子可以溶液或悬浮液形式来囊封在液体中,所述溶液或悬浮液使用水或各种药学上可接受的油或其他分散介质(例如矿物油、芝麻油、红花油、椰子油),任选地具有赋形剂诸如助溶剂(例如丙二醇、甘油),溶解度增强剂(例如山梨糖醇、右旋糖),润湿剂(例如,聚山梨醇酯[Tweens],山梨醇酐酯[Span],疏水性胶体[纤维素衍生物],增稠剂(例如甲基纤维素、微晶纤维素),缓冲剂(例如磷酸氢二钠),抗氧化剂(例如丁基化羟基甲苯[BHT]、柠檬酸、山梨酸钾),抗真菌剂(例如苯甲酸以及抗坏血酸及其盐,以及酚类化合物如对羟基苯甲酸的甲酯、乙酯、丙酯以及丁酯(对羟基苯甲酸酯)),抗微生物防腐剂(例如苯甲酸钠、山梨酸)以及调味剂。在一些实施例中,本发明的化合物可以配制成液体填充胶囊,呈液体中的颗粒和/或粉末的纯药物形式。在相关的实施例中,含有液体中的药物的胶囊可以被肠溶包衣。在另一个实施例中,本发明化合物的颗粒和/或粉末在被置于液体中并且该组合被置于胶囊中之前可以被肠溶包衣。肠溶包衣的颗粒和/或粉末可具有一种或几种类型的肠溶包衣,以使得能够将药物递送至肠的不同区域。胶囊可能缺乏肠溶包衣,或者可能包衣有肠溶包衣,所述肠溶包衣与胶囊内任何肠溶包衣材料所涂覆的涂层相匹配或完全不同。

[0307] 在另一个实施例中,可以将本发明的分子囊封在由提供胃后药物递送的材料组成的胶囊中而不需要单独涂覆肠溶包衣(例如Entericare肠溶软胶囊)。分子可以以具有或不具有赋形剂的颗粒或粉末形式,以及如上所述的溶液或悬浮液形式来囊封在胶囊中。

[0308] 在一些实施例中,本发明化合物的固体颗粒可以在多种粒径以及粒径分布下与赋形剂例如微晶纤维素或乳糖混合,并且形成包含含有药物核心的珠粒,其中肠溶包衣涂覆在所述珠粒上。在一些实施例中,本发明的分子可形成为悬浮液或溶液,所述悬浮液或溶

液任选地包含缓冲剂(例如含有三羟甲基氨基甲烷[TRIS]的1N HCl水溶液)以及粘合剂(例如Opadry透明涂层粉末),并包衣到基体颗粒,例如糖珠(例如糖球,NF颗粒)上以形成珠粒。在另一个实施例中,珠粒可以被肠溶包衣。在又一个实施例中,如上所述,本发明的分子可以配制成肠溶包衣的珠粒,并且通过囊封来进一步配制珠粒。在另一个实施例中,具有不同类型的肠溶包衣的珠粒的组合可以被囊封,从而一旦从胶囊中释放,本发明的化合物在受控的方式下在从十二指肠到肠的其他部分的不同区域处可利用。胶囊可能缺乏肠溶包衣,或者可能包衣有肠溶包衣,所述肠溶包衣与胶囊内任何肠溶包衣材料所涂覆的涂层相匹配或完全不同。

[0309] 在另一个实施例中,本发明的化合物可以配制成单独或与其他制剂组分组合将药物递送至十二指肠或其他肠道区域的片剂或囊片。在一个实施例中,将本发明的化合物配制成肠溶包衣的片剂或囊片,并且其构成所给予的剂型。在另一个实施例中,可以将合适大小以及形状的片剂或囊片放置在胶囊内。在一个这类实施例中,胶囊可以是肠溶包衣的并且包含在十二指肠或其他肠道区域从胶囊释放的非肠溶包衣片剂或囊片。在又一个这类实施例中,胶囊可被设计成在胃中崩解并释放肠溶包衣片剂或囊片以随后递送至十二指肠或其他肠道区域。在又一个这类实施例中,胶囊和包含在其内的片剂或囊片都可以被肠溶包衣,以提供对从胶囊中释放片剂或囊片以及随后从片剂或囊片中释放药物的进一步控制。在另一个相关的实施例中,具有各种肠溶包衣的片剂或囊片可以组合并置于胶囊中,所述胶囊本身也可以任选地被肠溶包衣来包衣。可用于片剂以及囊片的肠溶包衣的材料包括但不限于上述用于胶囊的那些材料。

[0310] 肠溶包衣可能会使药物在酸性介质中过早释放。仍然在另外的实施例中,可以配制本发明的化合物,使得在涂覆肠溶包衣之前涂覆底衣。底衣可包括向肠溶底物涂覆可溶性底衣剂,其实例为羟丙基甲基纤维素,聚维酮,羟丙基纤维素,聚乙二醇3350、4500、8000,甲基纤维素,假乙基纤维素以及支链淀粉。肠溶底物上的薄的底衣层阻止水渗透穿过胶囊壳上的肠溶包衣或进入活性成分所在的核心,防止药物过早释放。通过缓和核心与肠溶包衣之间的界面处的酸性微环境,底衣还可以促进药物在碱性环境中的释放。在一些实施例中,将本发明的化合物与包含有机酸的底衣一起配制,所述有机酸旨在随着包衣在pH 5-6的环境中降解,促进胶囊的更快的聚合物溶解,从而促进药物在碱性介质中的快速释放。

[0311] 对于口服应用,特别合适的是片剂、糖衣丸、液体、滴剂、胶囊、囊片以及胶丸。适合于口服给药的其他制剂包括但不限于粉末或颗粒制剂,水性或油性悬浮液,水性或油性溶液,糊剂,凝胶,牙膏,漱口水,涂层,口腔清洗剂,或乳液。旨在用于口服的组合物可以根据本领域已知的任何方法制备,并且这类组合物可以包含一种或多种选自惰性、无毒、通常被认为是安全的(GRAS)药学赋形剂的药剂,其适合于制造片剂。这类赋形剂包括例如惰性稀释剂如乳糖;制粒以及崩解剂如玉米淀粉;粘合剂如淀粉;以及润滑剂如硬脂酸镁。

[0312] 片剂可以是未包衣的,或者可以使用已知方法将它们包衣,以实现在受试者胃肠道中的延迟崩解,由此提供活性成分的持续释放以及吸收。举例来说,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料可用于将片剂包衣。此外,举例来说,片剂可以用美国专利号4,256,108、4,160,452以及4,265,874描述的方法来包衣以形成渗透控释片剂。片剂可进一步包含甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或这些试剂的某种组合以提供药学上雅致并且可口的制剂。包含活性成分的硬胶囊可以使用生理可降解的组合物如明胶来制备。胶囊包含活性

成分,并且可以进一步包含另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0313] 包含活性成分的硬胶囊可以使用生理可降解的组合物如明胶来制备。这类硬胶囊包含活性成分,并且可以进一步包含另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0314] 包含活性成分的软明胶胶囊可以使用生理上可降解的组合物制备,例如来自动物衍生胶原蛋白的明胶或来自羟丙基甲基纤维素,改性形式的纤维素,并且使用明胶、水以及增塑剂例如山梨糖醇或甘油的任选混合物来制造。这类软胶囊包含活性成分,其可以与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0315] 对于口服给药,本发明化合物可以呈片剂或胶囊剂形式,所述片剂或胶囊剂通过常规方式用药学上可接受的赋形剂如粘合剂;填充剂;润滑油;崩解剂;或润湿剂来制备。如果需要的话,可以使用合适的方法以及包衣材料例如可从Colorcon, West Point, Pa. (例如OPADRY™ OY型、OYC型、Organic Enteric OY-P型、Aqueous Enteric OY-A型、OY-PM型以及OPADRY™ White, 32K18400) 获得的OPADRY™膜包衣系统来将片剂包衣。可以理解,可以使用来自其他公司的类似类型的膜包衣或聚合物产品。

[0316] 包含活性成分的片剂可以例如通过压制或模制活性成分,任选地与一种或多种另外的成分一起制备。压制的片剂可以通过在合适的装置中压制自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒制剂,任选地与粘合剂、润滑剂、赋形剂、表面活性剂以及分散剂中的一种或多种一起来制备。模制片剂可以通过在合适的装置中模制活性成分、药学上可接受的载体以及至少足以润湿混合物的液体来制备。用于制造片剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂、制粒剂以及崩解剂、粘合剂以及润滑剂。已知的分散剂包括但不限于马铃薯淀粉以及羟基乙酸淀粉钠。已知的表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠。已知的稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙以及磷酸钠。已知的制粒剂以及崩解剂包括但不限于玉米淀粉以及海藻酸。已知的粘合剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、预凝胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮以及羟丙基甲基纤维素。已知的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅以及滑石。

[0317] 造粒技术在制药领域中是众所周知的,用于将活性成分的起始粉末或其他颗粒材料改性。通常将粉末与粘合剂材料混合成较大的永久自由流动的附聚物或颗粒,这被称为“造粒”。例如,使用溶剂的“湿法”造粒方法的特征通常在于,在一定条件下将粉末与粘合剂材料混合,并且使用水或有机溶剂来湿润,从而导致形成湿的粒状物质,然后必须将溶剂从所述湿的粒状物质中蒸发。

[0318] 熔体造粒通常包括使用在室温下(即,具有相对低的软化点或熔点范围)为固体或半固体的材料以促进粉末状或其他材料的造粒,基本上在没有添加水或其他液体溶剂的情况下。低熔点固体当加热到熔点范围内的温度时,液化成为粘合剂或造粒介质。液化的固体在与其接触的粉末材料的表面上展开,并且在冷却时形成固体粒状物质,其中初始材料结合在一起。然后将得到的熔体造粒物提供给压片机或者将其囊封以制备口服剂型。熔体造粒通过形成固体分散体或固体溶液来改善活性物质(即药物)的溶解速率以及生物利用度。

[0319] 美国专利号5,169,645披露了具有改进的流动性的直接可压缩的含蜡颗粒。当蜡

在熔体中与某些流动改进添加剂混合,随后将混合物冷却并且造粒时,获得颗粒。在某些实施例中,只有蜡本身在一种或多种蜡与一种或多种添加剂的熔体组合中熔融,而在其他情况下,一种或多种蜡以及一种或多种添加剂都将熔融。

[0320] 本发明还包括一种多层片剂,其包含有助于在本发明的方法中有一种或多种化合物的延迟释放的一个层,以及有助于在本发明的方法中有一种或多种化合物的立即释放的另一个层。使用蜡/pH敏感的聚合物混合物,可以获得其中活性成分得以截留的胃不溶性组合物,从而确保活性成分的延迟释放。

[0321] 用于口服给药的液体制剂可以是溶液剂、糖浆剂或悬浮剂的形式。液体制剂可以通过常规方法用药学上可接受的添加剂来制备,所述添加剂如悬浮剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水媒介物(例如杏仁油、油性酯或乙醇);以及防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。适用于口服给药的本发明药物组合物的液体制剂可以以液体形式或以在使用前用水或其他合适媒介物来重构的干燥产品的形式来制备、封装并且销售。

[0322] 肠胃外给予

[0323] 如在此使用,药物组合物的“肠胃外给予”包括任何给予途径,其特征不在于受试者的组织的物理破裂以及通过组织中的裂口来给予药物组合物。因此,肠胃外给药包括但不限于通过以下方式来给予药物组合物:通过注射组合物,通过手术切口来给予组合物,通过穿透组织的非手术伤口来给予组合物,以及类似物质。具体地说,肠胃外给药包括但不限于皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、胸骨内注射以及肾透析输注技术。

[0324] 适合于肠胃外给药的药物组合物的制剂包含与药学上可接受的载体(例如无菌水或无菌等渗盐水)组合的活性成分。这类制剂可以以适合于快速浓注或连续给药的形式来制备、封装或出售。可注射制剂可以以单位剂型来制备、封装或出售,例如在安瓿或含有防腐剂的多剂量容器中。还可以在诸如患者自控镇痛(PCA)装置的装置中制备、封装或出售可注射制剂。用于肠胃外给药的制剂包括但不限于悬浮液、溶液、油性或水性媒介物中的乳液、糊剂以及可植入的持续释放或生物可降解制剂。这类制剂可以进一步包含一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外给药的制剂的一个实施例中,活性成分以干燥(即粉末或颗粒)形式提供,以便在肠胃外给予重构组合物之前用合适的媒介物(例如无菌无热原水)重构。

[0325] 药物组合物可以以无菌可注射水性或油性悬浮液或溶液的形式制备、封装或出售。这种悬浮液或溶液可以根据已知技术来配制,并且除了活性成分之外还可以包含其他成分,例如在此所述的分散剂、润湿剂或悬浮剂。这类无菌注射制剂可以使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂例如水或1,3-丁二醇制备。其他可接受的稀释剂以及溶剂包括但不限于林格溶液、等渗氯化钠溶液以及固定油诸如合成的甘油单酯或甘油二酯。可用的其他可肠胃外给药的制剂包括以下制剂,这些制剂包含在重组人白蛋白、流化明胶、脂质体制剂中或作为生物可降解聚合物系统的组分的呈微晶形式的活性成分。用于持续释放或植入的组合物可以包含药学上可接受的聚合物或疏水材料,例如乳液、离子交换树脂、微溶聚合物或微溶盐。

[0326] 局部给药

[0327] 局部给药的障碍是皮肤的角质层。角质层是由蛋白质、胆固醇、鞘脂、游离脂肪酸

以及各种其他脂质组成的高度抗性层,并且包括角化细胞以及活细胞。限制化合物通过角质层的穿透率(通量)的因素之一是可以被负载或涂覆到皮肤表面上的活性物质的量。每单位皮肤面积涂覆的活性物质的量越大,皮肤表面与皮肤下层之间的浓度梯度越大,并且活性物质通过皮肤的扩散力越大。因此,在所有其他条件相等的情况下,含有更高浓度活性物质的制剂比活性物质浓度更低的制剂更可能导致活性物质穿透皮肤,并且穿透皮肤的活性物质越多,渗透速率越稳定。

[0328] 适用于局部给药的制剂包括但不限于液体或半液体制剂,例如搽剂,洗剂,水包油或油包水乳液,如乳膏剂、软膏剂或糊剂,以及溶液剂或悬浮剂。尽管活性成分的浓度可以与活性成分在溶剂中的溶解度极限一样高,但局部给药的制剂可以例如包含约1%至约10%(w/w)的活性成分。用于局部给药的制剂可以进一步包含一种或多种在此所述的另外成分。

[0329] 可以使用渗透增强剂。这些材料增加了药物穿透皮肤的速度。本领域中的典型增强剂包括乙醇、甘油单月桂酸酯、PGML(聚乙二醇单月桂酸酯)、二甲基亚砷以及类似物质。其他增强剂包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砷、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0330] 用于局部递送本发明的一些组合物的一种可接受的媒介物可以含有脂质体。

[0331] 在替代实施例中,局部活性药物组合物可以任选地与其他成分例如佐剂、抗氧化剂、螯合剂、表面活性剂、发泡剂、润湿剂、乳化剂、增粘剂、缓冲剂、防腐剂以及类似物质组合。在其他实施例中,组合物中包含渗透或穿透促进剂,并且相对于缺乏渗透增强剂的组合物,有效改善活性成分进入以及穿过角质层的经皮穿透。包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砷、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮的各种渗透增强剂是本领域技术人员已知的。另一个方面,所述组合物可以进一步包含水溶助长剂,所述水溶助长剂起增加角质层结构紊乱的作用,因此允许增加通过角质层的运输。各种水溶助长剂如异丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸钠是本领域技术人员已知的。

[0332] 应以有效实现所需变化的量来涂覆局部活性药物组合物。如在此使用,“有效量”应意指足以覆盖需要改变的皮肤表面区域的量。活性化合物应以组合物的约0.0001重量%至约15重量%的量存在。更优选地,其应该以组合物的约0.0005%至约5%的量存在;最优选地,其应该以组合物的约0.001%至约1%的量存在。这类化合物可以是合成或天然来源的。

[0333] 经颊给药

[0334] 本发明的药物组合物可以以适于经颊给药的制剂制备、封装或销售。这类制剂可以是例如使用常规方法制成的片剂或锭剂的形式,并且可以含有例如0.1至20%(w/w)的活性成分,余量包含可口服溶解或可降解的组合物以及任选的一种或多种在此所述的另外成分。或者,适于经颊给药的制剂可以包含含有活性成分的粉末或雾化或粉碎化溶液或悬浮液。当分散时,这种粉末化、雾化或雾化制剂优选地具有约0.1至约200纳米的平均颗粒或液滴大小,并且可以进一步包含一种或多种在此所述的另外成分。在此描述的制剂的实例不是穷尽的,并且应理解的是,本发明包括对在此未描述但是为本领域技术人员所知的这些以及其他制剂的另外的修饰。

[0335] 直肠给药

[0336] 本发明的药物组合物可以以适于直肠给药的制剂制备、封装或销售。这类组合物可以是例如栓剂、保留灌肠制剂以及用于直肠或结肠灌洗的溶液的形式。

[0337] 栓剂制剂可以通过将活性成分与无刺激性的药学上可接受的赋形剂相结合来制备,所述赋形剂在普通室温(即约20℃)下为固体,并且在受试者的直肠温度(即在健康人中,约37℃)下为液体。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于可可脂、聚乙二醇以及各种甘油酯。栓剂制剂可进一步包含各种另外成分,包括但不限于抗氧化剂以及防腐剂。

[0338] 保留灌肠制剂或用于直肠或结肠灌洗的溶液可以通过将活性成分与药学上可接受的液体载体组合来制备。如本领域众所周知的,灌肠制剂可以使用适合于受试者的直肠解剖结构的递送装置来给药并且可以封装在所述递送装置中。灌肠制剂可以进一步包含各种另外成分,包括但不限于抗氧化剂以及防腐剂。

[0339] 另外给药形式

[0340] 本发明的另外剂型包括如美国专利号6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837以及5,007,790中所述的剂型。本发明另外的剂型还包括如美国专利申请号20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688以及20020051820中所述的剂型。本发明的另外的剂型还包括如PCT申请号WO 03/35041、WO 03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、W001/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755以及WO 90/11757中所述的剂型。

[0341] 受控释放制剂以及药物递送系统

[0342] 在某些实施例中,组合物被设计成促进药物的受控释放,使得给药时化合物暴露的位置、程度以及速率得到调节。影响口服给予药物暴露目标区域的因素可能是药物的pH或酶促稳定性,与其他药物(如某些抗生素)的反应性,作为盐或游离碱的溶解度,电离行为以及特定环境中的药效学以及药代动力学行为。

[0343] 本发明的药物组合物的控释或缓释制剂可以使用常规技术制备。在一些情况下,待使用的剂型可以通过使用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、可渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体或微球体或其组合来作为其中的一种或多种活性成分的缓慢或控制释放来提供,以便提供不同比例的所需释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适的控制释放制剂(包括在此所述的那些)可容易地选择用于本发明的药物组合物。因此,本发明包括适于口服给药的单一单位剂型,例如适用于控制释放的片剂、胶囊、胶丸以及囊片。

[0344] 大多数控制释放药物产品具有与非控制药物产品所实现的药物治疗相比,改善药物治疗的共同目标。理想的是,在医学治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征是在最短的时间内用最少量的药物来治愈或控制病症。控释制剂的优点包括口服给药后在胃肠道内的靶向递送、药物的延长活性、减少的给药频率以及增加的患者依从性。另外,控释制剂可以用来影响作用的起效时间或其他特性,如药物的血药浓度,因此可以影响副作用的发生。

[0345] 大多数控释制剂被设计成最初释放一定量的药物,该药物迅速产生所需的治疗效果,并且逐渐并持续地释放其他量的药物以便在延长的时间内维持这种治疗效果水平。为了在体内保持这种恒定的药物水平,药物必须以一定的速率从剂型中释放出来,以替代经过代谢并从身体中排出的药物的量。

[0346] 可以通过各种诱导剂,例如水、pH、温度、酶、细菌或其他生理条件或化合物来刺激活性成分的控制释放。本发明上下文中的术语“控释组分”在此定义为有利于活性成分的控制释放的一种或多种化合物,包括但不限于聚合物、聚合物基质、凝胶、可渗透膜、脂质体或微球体或其组合。

[0347] 在某些实施例中,本发明的制剂可以是但不限于短期、快速偏移以及控制释放例如持续释放、延迟释放以及脉冲释放制剂。活性药物物质也可以包衣在可植入的医疗装置上以便使用远程激活的系统来进行洗脱或释放。

[0348] 术语持续释放以其常规含义使用,指的是在延长的时间段内提供药物的逐渐释放的药物制剂,并且可以但不一定导致在延长的时间段内,药物的血液水平基本上恒定。这个时间段可能长达一个月或更长时间,并且应该是比相同剂量的以快速浓注形式给予的药剂的时间更长的释放。

[0349] 为了持续释放,化合物可以与为化合物提供持续释放性质的合适的聚合物或疏水性材料一起配制。因此,用于本发明方法的化合物可以例如以微粒的形式,通过注射来给药或以薄片或圆片的形式,通过植入(药物嵌入聚合物基质中)来给药。

[0350] 在本发明的优选实施例中,本发明化合物单独或与另一种药剂组合使用持续释放制剂向患者给予。

[0351] 术语“延迟释放”在此以其常规含义使用,是指在药物给药后延迟一段时间后提供药物的初始释放的药物制剂,其可以但不一定包括约10分钟至最多约24小时的延迟。

[0352] 术语脉冲释放在此以其常规含义使用,指的是以药物给药后产生药物的脉冲血浆概况的方式提供药物释放的药物制剂。

[0353] 术语立即释放以其常规含义使用,是指在给药后立即提供药物释放的药物制剂。

[0354] 如在此使用,短期指的是高达并包括约24小时、约12小时、约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟,以及药物给药后药物给药后的任何以及所有全部或部分增量。

[0355] 如在此使用,快速偏移指高达并包括约24小时、约12小时、约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟,以及给药后的任何以及所有全部或部分增量。

[0356] 药物可能在十二指肠或其他肠道部位吸收更好。控制释放的一种特别有用的方式是使药物在胃中的释放最小化,同时将药物以其最浓缩的形式递送至十二指肠或其他肠道位置的方式。在某些实施例中,配制本发明的化合物以促进递送至十二指肠以及任选的其他肠道位置。将药物递送至十二指肠或其他肠道区域的控制释放可以使用包含肠溶包衣的组合物来实现。肠溶包衣不溶于高度酸性的环境中,通常包含在胃pH下保持非离子化且完整的多酸涂层。然而,在十二指肠或其他肠道区域的轻度酸性(>pH 5.5)或中性或轻度碱性条件(pH 6.5-7.6)下,涂层电离、膨胀并且分解,使经包衣的实体暴露于环境中。存在允许在特定pH下或附近电离的包衣选项(例如Eudragit L-110,电离阈值pH 6.0;Eudragit S-100,电离阈值pH 7.0)。可以理解,可以使用来自其他公司的类似类型或等级的膜包衣或聚合物产品。

[0357] 在某些实施例中,本发明的化合物可以与肠溶包衣一起配制,所述肠溶包衣已经通过在包衣之前将增塑剂添加到聚合物中而被改性。可以添加增塑剂以便调节涂层的抗剥

落或开裂的性能,同时还降低涂层的玻璃化转变温度以使得涂层在涂覆期间能够平滑并且均匀地铺展。合适的增塑剂包括聚乙二醇8000 (PEG 8000)、柠檬酸三乙酯 (TEC) 以及甘油三乙酸酯,其可以掺入到聚合物肠溶包衣剂中。

[0358] 本发明的化合物可以在多种剂型下进行肠溶配制,包括(但不限于)胶囊、活性药物本身的颗粒、珠粒、微球以及片剂。在某些实施例中,所述组合物包含囊封在胶囊中的药物,所述胶囊被肠溶包衣以在十二指肠或其他肠道环境中释放药物。在其他实施例中,药学可接受的胶囊包括硬胶囊。在其他实施例中,药学上可接受的胶囊包括软明胶胶囊。

[0359] 在某些实施例中,本发明的化合物被囊封成纯的颗粒或粉末形式,不含载体、赋形剂或其他药学上可接受的添加剂。在其他实施例中,本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的载体,赋形剂,抗氧化剂,抗真菌剂(例如苯甲酸以及抗坏血酸及其盐以及酚类化合物如对羟基苯甲酸甲酯、乙酯、丙酯以及丁酯(对羟基苯甲酸酯)),抗菌防腐剂,着色剂以及调味剂一起囊封。赋形剂可有助于胶囊填充行为、稳定性并且当胶囊在体内崩解时,有助于药物分布。在其他实施例中,本发明化合物的颗粒和/或粉末可以在置于胶囊中之前进行肠溶包衣。置于胶囊中的肠溶包衣的颗粒和/或粉末可具有一种或几种类型的肠溶包衣,以使药物能够递送至肠的不同区域。胶囊可能缺乏肠溶包衣或可能涂有肠溶包衣,所述肠溶包衣与涂覆于胶囊内任何肠溶包衣材料的涂层相同或不同。

[0360] 在某些实施例中,本发明的化合物以溶液或悬浮液形式来囊封在液体中,所述溶液或悬浮液使用水或各种药学上可接受的油或其他分散介质,任选地具有赋形剂诸如助溶剂(例如PEG 300、PEG 400、丙二醇、甘油、吐温80、乙醇),溶解度增强剂(例如山梨糖醇、右旋糖),润湿剂(例如,增稠剂),缓冲液(例如,磷酸氢二钠),抗氧化剂,抗真菌药,防腐剂,着色剂以及调味剂。在某些实施例中,本发明的化合物配制成液体填充胶囊,呈液体中的颗粒和/或粉末的纯药物形式。在其他实施例中,包含液体中的化合物的胶囊被肠溶包衣。在其他实施例中,本发明化合物的颗粒和/或粉末在被置于液体中并且该组合被置于胶囊中之前可以被肠溶包衣。肠溶包衣的颗粒和/或粉末可具有一种或几种类型的肠溶包衣,以使得能够将药物递送至肠的不同区域。胶囊可能缺乏肠溶包衣或可能涂有肠溶包衣,所述肠溶包衣与涂覆于胶囊内任何肠溶包衣材料的涂层相同或不同。

[0361] 在某些实施例中,可以将本发明的分子囊封在由提供胃后药物递送的材料组成的胶囊中而不需要单独涂覆肠溶包衣(例如Entericare肠溶软胶囊)。化合物可以以具有或不具有赋形剂的颗粒或粉末形式,以及如上所述的溶液或悬浮液形式来囊封在胶囊中。

[0362] 在某些实施例中,本发明化合物的固体颗粒可以在多种粒径以及粒径分布下与赋形剂例如微晶纤维素或乳糖混合,并且形成为包含含有药物核心的珠粒,其中肠溶包衣涂覆在所述珠粒上。在其他实施例中,本发明的分子可形成为悬浮液或溶液,所述悬浮液或溶液任选地包含缓冲剂(例如含有三羟甲基氨基甲烷“TRIS”的1N HCl水溶液)以及粘合剂(例如Opadry透明涂层粉末),并包衣到基体颗粒,例如糖珠(例如糖球,NF颗粒)上以形成珠粒。在其他实施例中,珠粒是经肠溶包衣的。在其他实施例中,如上所述,本发明的化合物可以配制成肠溶包衣的珠粒,并且通过囊封来进一步配制珠粒。在另一个实施例中,具有不同类型的肠溶包衣的珠粒的组合被囊封,从而一旦从胶囊中释放,本发明的化合物在受控的方式下在从十二指肠到肠的其他部分的不同区域处可利用。胶囊可能缺乏肠溶包衣或可能涂有肠溶包衣,所述肠溶包衣与涂覆于胶囊内任何肠溶包衣材料的涂层相同或不同。

[0363] 在某些实施例中,本发明的化合物被配制成单独或与其他制剂组分组合将药物递送至十二指肠或其他肠道区域的片剂或囊片。在其他实施例中,将本发明的化合物配制为肠溶包衣的片剂或囊片,并且其构成所给予的剂型。在其他实施例中,可以将合适大小以及形状的片剂或囊片放置在胶囊内。在其他实施例中,胶囊是肠溶包衣的并且包含在十二指肠或其他肠道区域从胶囊释放的非肠溶包衣片剂或囊片。在其他实施例中,胶囊可被设计成在胃中崩解并释放肠溶包衣片剂或囊片以随后递送至十二指肠或其他肠道区域。在其他实施例中,胶囊和包含在其内的片剂或囊片都可以被肠溶包衣,以提供对从胶囊中释放片剂或囊片以及随后从片剂或囊片中释放药物的进一步控制。在其他实施例中,将具有各种肠溶包衣的片剂或囊片组合并置于胶囊中,所述胶囊本身也可以任选地被肠溶包衣来包衣。可用于片剂以及囊片的肠溶包衣的材料包括但不限于上述用于胶囊的那些材料。

[0364] 肠溶包衣可能会使药物在酸性介质中过早释放。在某些实施例中,配制本发明的化合物,使得在涂覆肠溶包衣之前涂覆底衣。底衣可包括向肠溶底物涂覆可溶性底衣剂,其实例为羟丙基甲基纤维素,聚维酮,羟丙基纤维素,聚乙二醇3350、4500、8000,甲基纤维素,假乙基纤维素以及支链淀粉。应该理解,可以使用来自其他公司的类似类型的合成以及半合成聚合物产品。肠溶底物上的薄的底衣层阻止水渗透穿过胶囊壳上的肠溶包衣或进入活性成分所在的核心,防止药物过早释放。通过缓和核心与肠溶包衣之间的界面处的酸性微环境,底衣还可以促进药物在碱性环境中的释放。在某些实施例中,将本发明的化合物与包含有机酸的底衣一起配制,所述有机酸旨在随着包衣在pH 5-6的环境中降解,促进胶囊的更快的聚合物溶解,从而促进药物在碱性介质中的快速释放。

[0365] 机械装置

[0366] 在本发明的一个方面,治疗没有正常通气以及正常呼吸控制的患者的方法包括给予如在此所述在本发明中有用的组合物,并且另外使用支持呼吸的装置来治疗患者。这类装置包括但不限于通气装置、CPAP以及BiPAP装置。

[0367] 机械通气是机械辅助或替代自主呼吸的一种方法。机械通气通常在侵入性插管之后使用,其中将气管内插管或气管造口管插入气道。通常在严重疾病期间在急性环境中使用,例如在ICU中短时间使用。如果患者有慢性疾病需要长期的通气协助,它也可能在家里或在护理或康复机构使用。机械通气的主要形式是正压通气,其通过增加患者气道中的压力并由此将空气强制进入肺中起作用。目前较少见的是负压呼吸机(例如,“铁肺”),其在患者胸部周围产生负压环境,从而将空气吸入肺部。机械通气通常是一种挽救生命的干预措施,但会带来许多潜在的并发症,包括气胸、气道损伤、肺泡损伤以及呼吸机相关性肺炎。为此,严格控制使用的气体的压力以及体积,并尽快停止使用。机械通气类型包括:常规正压通气,高频通气,无创通气(无创正压通气或NIPPV),比例辅助通气(PAV),自适应伺服通气(ASV)以及神经调整通气辅助(NAVA)。

[0368] 无创通气是指在不使用气管导管的情况下辅助通气的的所有方式。无创通气主要是为了尽量减少患者的不适感以及与有创通气相关的并发症,经常用于心脏疾病、慢性肺部疾病加重、睡眠呼吸暂停以及神经肌肉疾病。无创通气只是指患者接口,而不是通气模式;模式可能包括自发或控制模式,可能是压力或体积循环模式。NIPPV的一些常用模式包括:

[0369] (a) 持续气道正压(CPAP):这种机器主要由患者用于在家中治疗睡眠呼吸暂停,但现在在重症监护病房中广泛使用,作为通气支持的一种形式。CPAP机器通过经由软管将压

缩空气流递送到鼻枕、鼻罩或全面罩,使气道张开(在空气压力下保持打开),使得通畅的呼吸成为可能,从而阻止上部气道阻塞,减少和/或预防呼吸暂停以及呼吸不足。打开机器时,在将面罩放在头上之前,空气流经面罩。将面罩放在头上后,它将面部密封住,并且空气停止流动。在这个时点,只有空气压力才能达到预期的效果。这具有减少或消除有时伴随睡眠呼吸暂停的非常大的打鼾的附加益处。

[0370] (b) 双水平气道正压(BIPAP):由于患者作用力而导致压力在吸气正压通气(IPAP)与呼气正压通气(EPAP)之间交替。在许多这类装置上,可以设置后备速率,即使病人不能启动呼吸,这也会提供IPAP压力。

[0371] (c) 间歇正压通气(IPPV),通过管嘴或面罩。

[0372] 本领域的技术人员将认识到,或仅仅使用例行实验就能够确定在此描述的具体过程、实施例、权利要求以及实例的许多等效物。这类等效物被认为是在本发明的范围内,并且由所附的权利要求涵盖。例如,应当理解的是,仅仅使用例行实验,使用本领域认可的替代物对于反应条件(包括但不限于反应时间,反应大小/体积)以及实验试剂(例如溶剂、催化剂、压力、气氛条件例如氮气气氛)以及还原/氧化剂进行修改,在本申请的范围内。

[0373] 应该理解的是,无论在何处提供了数值以及范围,范围形式的描述仅仅是为了方便以及简洁,不应该被理解为对本发明范围的不灵活的限制。因此,这些值以及范围所涵盖的所有值以及范围都意图被包括在本发明的范围内。此外,落入这些范围内的所有值以及值范围的上限或下限也是本申请所预期的。范围的描述应该被认为是具体披露了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值,并且在适当的情况下,在范围内的数值的部分整数。例如,从1到6的范围的描述应该被认为具体披露子范围,例如从1到3、1到4、1到5、2到4、2到6、3到6等等,以及在该范围内的个别数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3以及6。无论范围的宽度如何,这都适用。

[0374] 以下实例进一步说明了本发明的各个方面。然而,它们决不是对在此所述的本发明的教导或披露的限制。

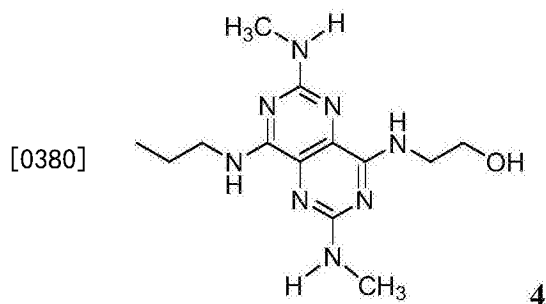
[0375] 实例

[0376] 现在参照以下实例描述本发明。提供这些实例仅用于说明的目的,并且本发明不限于这些实例,而是涵盖由于在此提供的教导而显而易见的所有变化。

[0377] 材料:

[0378] 除非另有说明,否则所有其余起始材料都是从商业供应商处获得的,并且不经纯化即可使用。除非另有说明,否则最终产物通常以盐的形式分离。

[0379] 实例1:2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4)以及对应的盐酸盐(4a)



[0381] (a) 丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)

[0382] 在-78℃下,经由注射泵向2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶(1)(3.00g, 11.15mmol)于THF(40mL)中的悬浮液,添加THF(7mL)中的丙胺(880μL,10.71mmol)(在~20min期间),随后添加THF(7mL)中的DIPEA(2.12mL,12.27mmol)。将反应混合物在-78℃下再搅拌30min,然后允许达到室温。添加水(200mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×200mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水(250mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(99:1)到PE/EtOAc(5:1)的梯度洗脱来纯化,给出丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(2.91g,93%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.22(1H,br s)3.69-3.60(2H,m)1.78(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.05(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):292,294,296,298[M+H]⁺。

[0383] (b) 2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(3)

[0384] 在0℃下,将2-氨基-乙醇(2.90mL,47.85mmol)(在10mL二氯甲烷中)逐份地添加到丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(5.60g,19.14mmol)于二氯甲烷(180mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌1h。添加饱和的NaHCO₃(100mL)并且将所得悬浮液用氯仿(3×100mL)来萃取。过滤之后,合并的有机萃取物用水洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(5:1)到PE/EtOAc(1:2)的梯度洗脱来纯化,给出2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(3)(5.53g,91%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.30(1H,t,J=5.7Hz)6.91(1H,t,J=5.7Hz)3.96-3.88(2H,m)3.83-3.74(2H,m)3.61-3.51(2H,m)2.62(1H,t,J=4.9Hz)1.80-1.66(2H,m)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):317,319,321[M+H]⁺。

[0385] (c) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4)

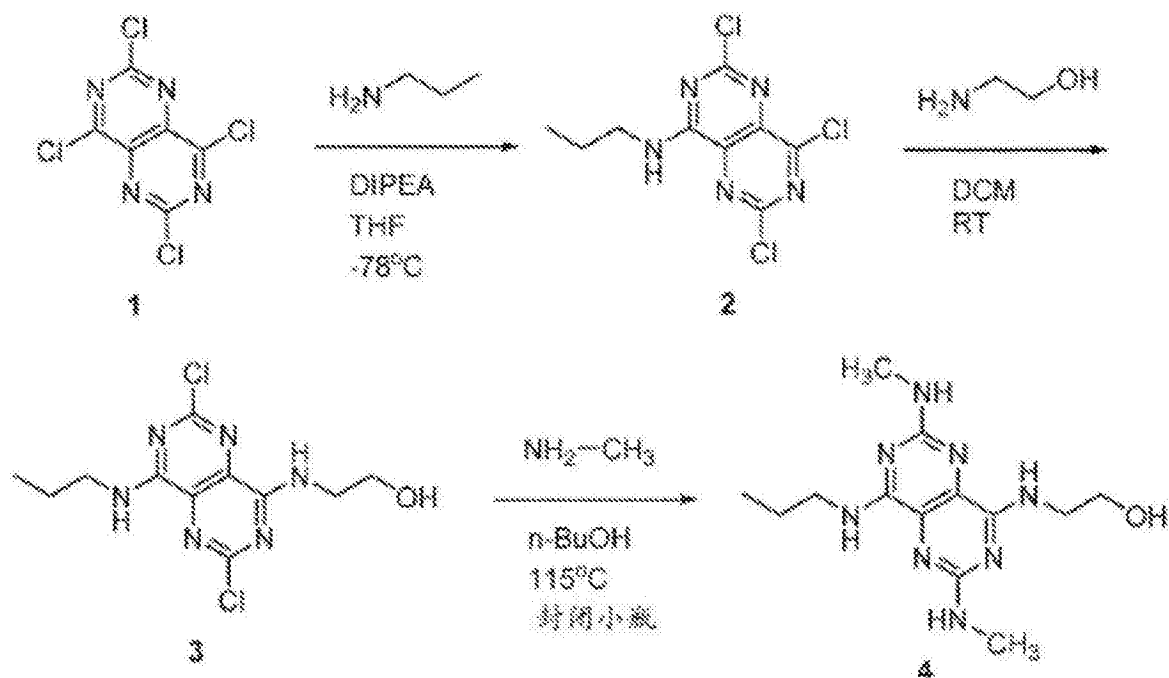
[0386] 在115℃下、在闭合小瓶中将2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(3)(5.53g,17.43mmol)以及甲胺(40%水溶液)(15.00mL)在正丁醇(50mL)中的混合物加热72h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(100mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×150mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(300mL),然后用盐水(300mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(5:1)到PE/EtOAc(1:3)的梯度洗脱来纯化,给出2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4)(3.39g,63%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.03-6.83(1H,m)6.61-6.41(1H,m)4.84-4.48(3H,m)3.89-3.83(2H,m)3.72-3.64(2H,m)3.51-3.41(2H,m)2.96(3H,d,J=4.9Hz)2.95(3H,d,J=4.9Hz)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):307[M+H]⁺。

[0387] (d) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐(4a)

[0388] 将2M HCl/乙醚溶液(4.64mL,9.27mmol)添加到2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(4)(2.84g,9.27mmol)于乙醚(50mL)以及甲醇(25mL)中的溶液。在室温下,将混合物搅拌1h并且所得沉淀物过滤、用乙醚(20mL)洗涤,并且干燥,给出2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐(4a)(3.13g,98%产率)。300MHz ¹H NMR(D₂O,ppm):3.85(2H,t,J=5.4Hz)3.68(2H,t,J=5.4Hz)3.44(2H,t,J=7.3Hz)2.95(3H,s)2.94(3H,s)1.68(2H,六重峰,J=7.4Hz)0.97(3H,t,J=

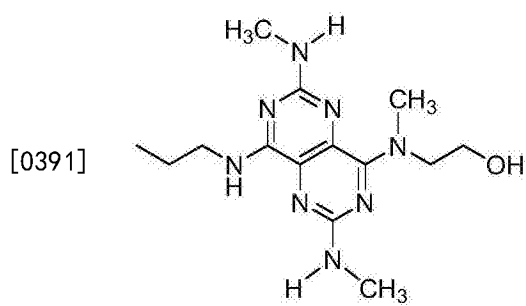
7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 307 $[M+H]^+$; MP: 201-203°C。

[0389]



方案5

[0390] 实例2: 2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇 (6) 以及对应的盐酸盐 (6a)



[0392] (a) 2-[(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇 (5)

[0393] 在0°C下,将2-甲氨基-乙醇 (740μL, 3.00mmol) 添加到丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺 (2) (350mg, 1.20mmol) 于二氯甲烷 (15mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌2h。此时间之后,添加饱和NaHCO₃ (30mL), 并且将所得悬浮液用二氯甲烷 (3×10mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (30mL) 来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc (9:1) 到PE/EtOAc (1:1) 的梯度洗脱来纯化,给出2-[(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇 (5) (230mg, 58% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.08 (1H, br s) 4.39-4.13 (2H, m) 4.05-3.98 (2H, m) 3.85 (1H, br s) 3.59-3.50 (2H, m) 3.38 (3H, s) 1.72 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.02 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 331, 333, 335 $[M+H]^+$ 。

[0394] (b) 2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇 (6)

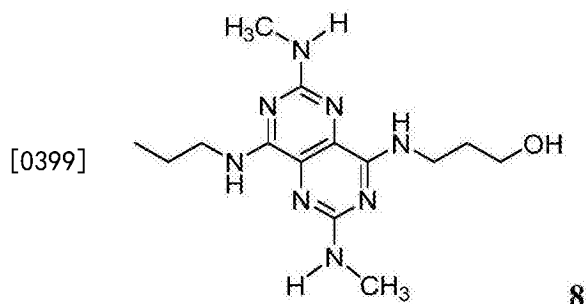
[0395] 在100°C下、在闭合小瓶中将2-[(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-

基)-甲基-氨基]-乙醇(5)(210g mg, 0.63mmol)以及甲胺(40%水溶液)(330 μ L, 4.25mmol)在正丁醇(3mL)中的混合物加热40h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 25mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL),然后用盐水(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(9:1)到PE/EtOAc(1:4)的梯度洗脱来纯化,给出2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6)(80mg, 40%产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.86-6.73 (1H, m) 6.5-6.2 (1H, m) 4.72-4.51 (2H, m) 4.18 (2H, t, J=4.9Hz) 3.95 (2H, t, J=4.9Hz) 3.49-3.41 (2H, m) 3.27 (3H, m) 2.96 (3H, d, J=5.1Hz) 2.96 (3H, d, J=5.1Hz) 1.74-1.64 (2H, m) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺。

[0396] (c) 2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇盐酸盐(6a)

[0397] 将2M HCl/乙醚溶液(115 μ L, 0.23mmol)添加到2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(6)(74mg, 0.23mmol)于乙醚(5mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌30min,然后将沉淀物过滤、用乙醚(3mL)洗涤,并且干燥,给出2-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇盐酸盐(6a)(81mg, 99%产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 14.2-13.7 (1H, m) 8.4-7.7 (2H, m) 6.7-6.3 (1H, m) 4.28-3.77 (4H, m) 3.64-3.49 (2H, m) 3.28 (3H, s) 3.03-2.97 (6H, m) 1.83-1.72 (2H, m) 1.02 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺; MP: 165-167°C。

[0398] 实例3: 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8)以及对盐酸盐(8a)



[0400] (a) 3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(7)

[0401] 使用关于化合物(5)所描述的程序,从丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(300mg, 1.03mmol)以及二氯甲烷中的3-氨基-丙-1-醇来制备3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(7),给出3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(7)(260mg, 77%产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.17 (1H, t, J=6.3Hz) 6.90 (1H, t, J=5.8Hz) 3.79-3.73 (2H, m) 3.69 (2H, t, J=5.6Hz) 3.59-3.53 (2H, m) 3.02 (1H, br s) 1.92-1.84 (2H, m) 1.72 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.02 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 331, 333, 335 [M+H]⁺。

[0402] (b) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8)

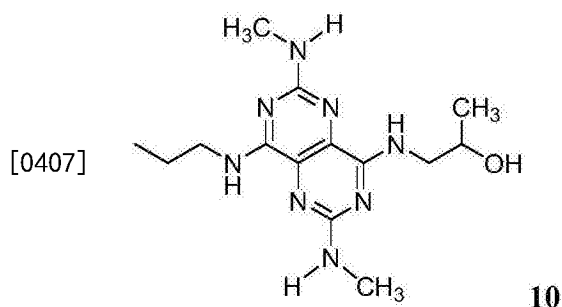
[0403] 使用关于化合物(6)所描述的程序,使3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(7)(250mg, 0.75mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/MeOH(95:5)的梯度洗脱来纯化,给出3-(2,6-

双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8)(200mg,83%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.73(1H,s)6.52(1H,s)4.88(1H,s)4.63(1H,s)4.57(1H,s)3.73-3.65(2H,m)3.59(2H,t,J=5.5)3.50-3.43(2H,m)2.97(3H,d,J=5.2Hz)2.95(3H,d,J=5.2Hz)1.83-1.75(2H,m)1.75-1.64(2H,m)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):321[M+H] $^+$ 。

[0404] (c) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇盐酸盐(8a)

[0405] 使用关于化合物(6a)所描述的程序,使3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(8)(190mg,0.59mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应以便提供所需产物(208mg,98%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.74-3.66(4H,m)3.56(2H,t,J=7.2Hz)3.00(6H,d,J=5.2Hz)1.97-1.88(2H,m)1.79-1.68(2H,m)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):321[M+H] $^+$;MP:178-180 $^\circ\text{C}$ 。

[0406] 实例4:1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10)以及对应的盐酸盐(10a)



[0408] (a) 1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(9)

[0409] 在室温下,将丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(350mg,1.20mmol)、1-氨基-丙-2-醇(100 μL ,1.25mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(230 μL ,1.31mmol)在二氯甲烷(7mL)中的混合物搅拌2h。然后添加饱和 NaHCO_3 (30mL),并且将所得悬浮液用二氯甲烷(3 $\times$ 10mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将挥发物移除,并且残余物溶解在二氯甲烷(5mL)中并且经由硅胶垫来过滤。将溶剂蒸发以便给出1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(9)(380mg(96%产率))。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):7.31(1H,t,J=5.7Hz)6.90(1H,t,J=5.5Hz)4.19-4.08(1H,m)3.78(1H,ddd,J=14.0,6.6,3.1Hz)3.60-3.51(2H,m)3.48(1H,ddd,J=14.0,7.8,5.5Hz)2.67(1H,s)1.72(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.30(3H,d,J=6.3Hz)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):331,333,335[M+H] $^+$ 。

[0410] (b) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10)

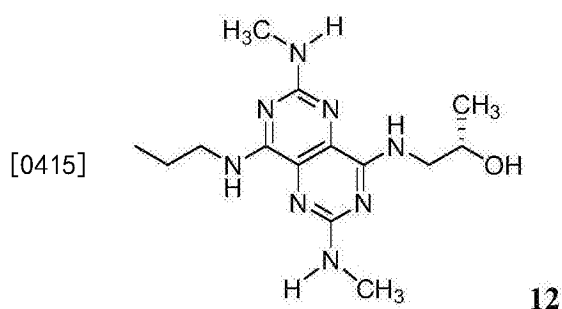
[0411] 使用关于化合物4所描述的程序,使1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(9)(370mg,1.12mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,给出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10)(230mg,64%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.96-6.81(1H,m)6.59-6.42(1H,m)4.90(1H,s)4.69-4.51(2H,m)4.11-4.01(1H,m)3.64-3.56(1H,m)3.50(1H,dd,J=7.1,6.0Hz)3.47-3.42(2H,m)2.96(3H,d,J=5.1Hz)2.95(3H,d,J=5.1Hz)1.74-1.63(2H,m)1.23(3H,d,J=6.4Hz)1.00

(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺。

[0412] (c) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(10a)

[0413] 使用关于化合物6a所描述的程序,使1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(10)(190mg,0.59mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应以便提供1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(10a)(200mg,75%产率)。400MHz ¹H NMR (D₂O, ppm): 4.18-4.08 (1H, m) 3.63 (1H, dd, J=13.9, 4.1Hz) 3.52 (1H, dd, J=13.9, 7.6Hz) 3.47 (2H, t, J=7.2Hz) 2.97 (3H, s) 2.95 (3H, s) 1.74-1.63 (2H, m) 1.25 (3H, d, J=6.4Hz) 0.97 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺; MP: 216-219°C。

[0414] 实例5: (S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12)以及对应的盐酸盐(12a)



[0416] (a) (S)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(11)

[0417] 使用关于化合物9所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(300mg,1.03mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在二氯甲烷(7ml)中反应,给出(S)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(11)(333mg,98%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.32 (1H, t, J=5.8Hz) 6.90 (1H, t, J=5.5Hz) 4.19-4.08 (1H, m) 3.78 (1H, ddd, J=14.0, 6.6, 3.1Hz) 3.60-3.42 (3H, m) 2.74 (1H, s) 1.72 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.30 (3H, d, J=6.3Hz) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 331, 333, 335 [M+H]⁺。

[0418] (b) (S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12)

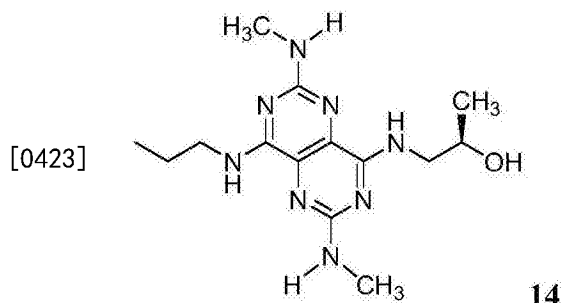
[0419] 使用关于化合物4所描述的程序,使(S)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(11)(340mg,1.03mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用从CHCl₃到CHCl₃/MeOH(9:1)的梯度洗脱来纯化,给出(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12)(160mg,48%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.97-6.84 (1H, m) 6.58-6.44 (1H, m) 4.92 (1H, s) 4.74-4.53 (2H, m) 4.13-3.99 (1H, m) 3.60 (1H, ddd, J=14.3, 6.4, 2.4Hz) 3.53-3.39 (3H, m) 2.96 (3H, d, J=5.1Hz) 2.94 (3H, d, J=5.1Hz) 1.68 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.22 (3H, d, J=6.4Hz) 0.99 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺。

[0420] (c) (S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(12a)

[0421] 将2M HCl/乙醚(220μL,0.44mmol)添加到(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶

并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(12)(140mg,0.44mmol)于乙醚(5mL)以及二氯甲烷(6mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌30min,然后挥发物在真空中移除。残余物用乙醚(5mL)处理并且所得沉淀物过滤、用乙醚(3mL)洗涤,并且干燥,给出(S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(12a)(150mg,96%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD , ppm): 4.14-3.99(1H, m) 3.69(1H, dd, $J=13.6, 4.0\text{Hz}$) 3.57(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 3.48(1H, dd, $J=13.6, 7.6\text{Hz}$) 3.00(3H, s) 2.99(3H, s) 1.74(2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.24(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 1.01(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS(m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 206-208°C。

[0422] 实例6: (R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14)以及对应的盐酸盐(14a)



[0424] (a) (R)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(13)

[0425] 使用关于化合物9所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(300mg,1.03mmol)与(R)-1-氨基-丙-2-醇在二氯甲烷中反应,给出(R)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(13)(333mg,98%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 7.32(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) 6.90(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 4.19-4.08(1H, m) 3.78(1H, ddd, $J=14.0, 6.6, 3.1\text{Hz}$) 3.60-3.42(3H, m) 2.74(1H, s) 1.72(2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.30(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 1.01(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS(m/z): 331, 333, 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0426] (b) (R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14)

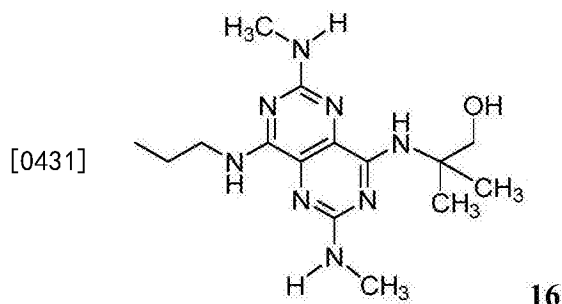
[0427] 使用关于化合物4所描述的程序,使(R)-1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(13)(311mg,0.94mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,产生(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14)(190mg,63%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 6.95-6.82(1H, m) 6.57-6.41(1H, m) 4.92(1H, br s) 4.70-4.53(2H, m) 4.13-4.01(1H, m) 3.61(1H, ddd, $J=14.3, 6.3, 2.3$) 3.54-3.41(3H, m) 2.96(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 2.95(3H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 1.69(2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.23(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 1.0(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS(m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0428] (c) (R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(14a)

[0429] 使用关于化合物(12a)所描述的程序,使(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(14)(180mg,0.56mmol)与2M HCl/乙醚在二氯甲烷中反应,产生(R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(14a)(170mg,85%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 14.25-13.60(1H, m) 8.11-7.88(1H, m) 7.67-7.46(1H, m) 6.63-6.24(1H, m) 4.88(1H, br s) 4.23-4.10(1H, m) 3.79-3.34(4H,

m) 3.09–2.86 (6H, m) 1.76 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.28 (3H, d, $J=5.6\text{Hz}$) 1.03 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 $[M+H]^+$; MP: 218–220°C。

[0430] 实例7: 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (16) 以及对应的盐酸盐 (16a)



[0432] (a) 2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (15)

[0433] 使用关于化合物5所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺 (2) (350mg, 1.20mmol) 与2-氨基-2-甲基-丙-1-醇在二氯甲烷中反应,给出2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (15) (250mg, 60%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.97 (1H, s) 6.89 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 4.59 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$) 3.77 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 3.60–3.50 (2H, m) 1.72 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.48 (6H, s) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 345, 347, 349 $[M+H]^+$ 。

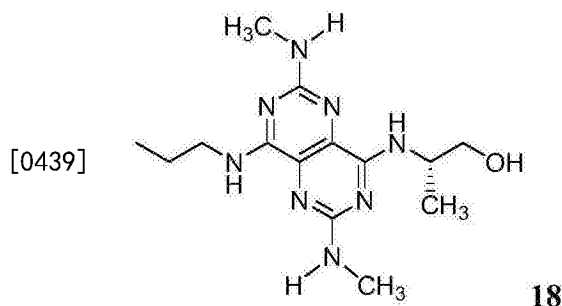
[0434] (b) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (16)

[0435] 使用关于化合物4所描述的程序,使2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (15) (250mg, 0.72mmol) 与甲胺 (40%水溶液) 在正丁醇中反应,提供2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (16) (120mg, 50%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.96 (1H, s) 6.72 (1H, s) 6.48 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 4.62 (1H, q, $J=5.0\text{Hz}$) 4.54 (1H, q, $J=5.0\text{Hz}$) 3.70 (2H, s) 3.51–3.40 (2H, m) 2.96 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 2.95 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 1.76–1.62 (2H, m) 1.44 (6H, s) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[M+H]^+$ 。

[0436] (c) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇盐酸盐 (16a)

[0437] 使用关于化合物 (12a) 所描述的程序,2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇 (16) (115mg, 0.34mmol) 用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚处理,产生2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-1-醇盐酸盐 (16a) (125mg, 99%产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.82 (2H, s) 3.56 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.00 (3H, s) 2.98 (3H, s) 1.79–1.68 (2H, m) 1.53 (6H, s) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[M+H]^+$ 。

[0438] 实例8: (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (18) 以及对应的盐酸盐 (18a)



[0440] (a) (S)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (17)

[0441] 使用关于化合物5所描述的程序,从丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺 (2) (350mg, 1.20mmol) 以及二氯甲烷中的 (S)-2-氨基丙-1-醇来制备 (S)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (17), 获得所需产物 (280mg, 70% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.00 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) 6.90 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$) 4.52-4.38 (1H, m) 3.90-3.79 (1H, m) 3.77-3.67 (1H, m) 3.60-3.51 (2H, m) 2.48 (1H, s) 1.79-1.66 (2H, m) 1.35 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 331, 333, 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

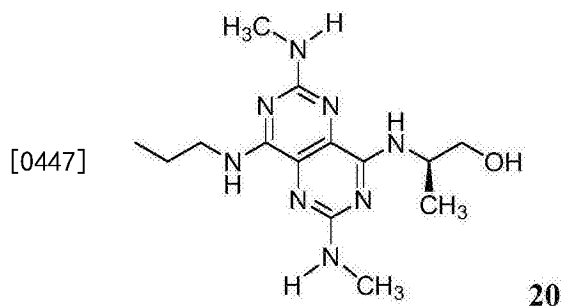
[0442] (b) (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (18)

[0443] 使用关于化合物4所描述的程序,从 (S)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (17) (280mg, 0.85mmol) 以及正丁醇中的甲胺 (40% 水溶液) 来制备 (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (18), 获得所需产物 (160mg, 59% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.61-6.39 (2H, m) 4.86 (1H, br s) 4.69-4.49 (2H, m) 4.30-4.15 (1H, m) 3.79 (1H, dd, $J=11.0, 2.8\text{Hz}$) 3.67 (1H, dd, $J=11.0, 7.4\text{Hz}$) 3.51-3.41 (2H, m) 2.97 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 2.94 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 1.76-1.61 (2H, m) 1.33 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0444] (c) (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇盐酸盐 (18a)

[0445] 使用关于化合物6a所描述的程序,从 (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (18) (150mg, 0.47mmol) 以及乙醚中的 2M HCl/乙醚来制备 (S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇盐酸盐 (18a), 获得所需产物 (135mg, 80% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.51-4.40 (1H, m) 3.72 (1H, dd, $J=11.1, 4.8\text{Hz}$) 3.67 (1H, dd, $J=11.1, 5.5\text{Hz}$) 3.60 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 3.03 (3H, s) 3.00 (3H, s) 1.81-1.70 (2H, m) 1.33 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0446] 实例9: (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (20) 以及对应的盐酸盐 (20a)



[0448] (a) (R)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (19)

[0449] 使用关于化合物9所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺 (2) (270mg, 0.93mmol) 与 (R)-2-氨基丙-1-醇在二氯甲烷中反应,给出 (R)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (19) (275mg, 90% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.98 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$) 6.89 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$) 4.52-4.38 (1H, m) 3.84 (1H, dd, $J=11.2, 3.9\text{Hz}$) 3.72 (1H, dd, $J=11.2, 5.9\text{Hz}$) 3.60-3.51 (2H, m) 2.39 (1H, s) 1.79-1.66 (2H, m) 1.36 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 331, 333, 335 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

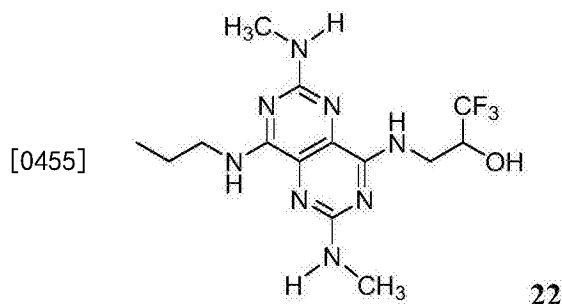
[0450] (b) (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (20)

[0451] 使用关于化合物4所描述的程序,使 (R)-2-(2,6-二氯-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (19) (269mg, 0.81mmol) 与甲胺 (40% 水溶液) 在正丁醇中反应,提供 (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (20) (180mg, 69% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.67-6.43 (2H, m) 5.0-4.5 (3H, m) 4.30-4.13 (1H, m) 3.79 (1H, dd, $J=11.0, 2.8\text{Hz}$) 3.68 (1H, dd, $J=11.0, 7.4\text{Hz}$) 3.51-3.41 (2H, m) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.95 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.77-1.62 (2H, m) 1.34 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0452] (c) (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 盐酸盐 (20a)

[0453] 使用关于化合物6a所描述的程序,将 (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (20) (143mg, 0.45mmol) 用乙醚中的2M HCl/乙醚处理,产生 (R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 盐酸盐 (20a) (150mg, 93% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.50-4.38 (1H, m) 3.72 (1H, dd, $J=11.1, 4.9\text{Hz}$) 3.67 (1H, dd, $J=11.1, 5.4\text{Hz}$) 3.58 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 3.02 (3H, s) 2.99 (3H, s) 1.81-1.70 (2H, m) 1.33 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; MP: 197-199°C。

[0454] 实例10: 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-咪唑并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (22) 以及对应的盐酸盐 (22a)



[0456] (a) 3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (21)

[0457] 在室温下,将丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺 (2) (250mg, 0.85mmol) 以及3-氨基-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (221mg, 1.71mmol) 于THF (7mL) 中的混合物搅拌18h。添加饱和NaHCO₃溶液 (30mL), 所得悬浮液用二氯甲烷 (3×10mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水 (30mL) 来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc (3:1) 到PE/EtOAc (1:9) 的梯度洗脱来纯化,给出3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (21) (277mg, 84%产率)。ESI-MS (m/z): 385, 387, 389 [M+H]⁺。

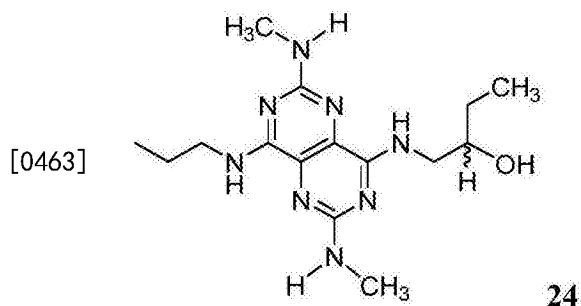
[0458] (b) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (22)

[0459] 使用关于化合物4所描述的程序,在125℃下,使3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (21) (277mg, 0.72mmol) 与甲胺 (40%水溶液) 在正丁醇中反应,给出3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (22) (250mg, 93%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.69-6.87 (2H, m) 6.55-6.46 (1H, m) 4.73-4.58 (2H, m) 4.26-4.14 (1H, m) 3.90-3.74 (2H, m) 3.51-3.40 (2H, m) 2.96 (3H, d, J=5.0Hz) 2.95 (3H, d, J=5.0Hz) 1.69 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.0 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 375 [M+H]⁺。

[0460] (c) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇盐酸盐 (22a)

[0461] 使用关于化合物12a所描述的程序,将3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇 (22) (220mg, 0.59mmol) 用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚处理,产生3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇盐酸盐 (22a) (185mg, 76%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 13.89-13.57 (1H, m) 8.29-8.09 (1H, m) 7.60-7.45 (1H, m) 6.35-6.15 (1H, m) 5.35-5.18 (1H, m) 4.99-4.86 (1H, m) 4.42-4.27 (1H, m) 3.91-3.69 (2H, m) 3.68-3.57 (2H, m) 3.10-3.02 (3H, m) 2.96 (3H, d, J=4.8 Hz) 1.76 (2H, 六重峰, J=7.4 Hz) 1.04 (3H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 375 [M+H]⁺; MP: 230-232℃。

[0462] 实例11: 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇 (24) 以及对应的盐酸盐 (24a)



[0464] (a) 1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇 (23)

[0465] 使用关于化合物9所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2) (350 mg, 1.20 mmol) 与1-氨基-丁-2-醇在丁醇中反应。产物通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc (4:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(23) (350 mg, 84%产率)。300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.29 (1H, t, J=5.7 Hz) 6.90 (1H, t, J=5.7 Hz) 3.89-3.74 (2H, m) 3.60-3.45 (3H, m) 2.63 (1H, d, J=3.8 Hz) 1.72 (2H, 六重峰, J=7.4 Hz) 1.67-1.51 (2H, m) 1.03 (3H, t, J=7.4 Hz) 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 345, 347, 349 [M+H]⁺。

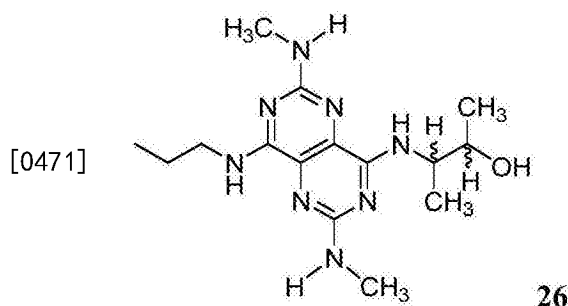
[0466] (b) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇 (24)

[0467] 使用关于化合物4所描述的程序,使1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(23) (350 mg, 1.01 mmol) 与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂/EtOAc (9:1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (1:4) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24) (275 mg, 81%产率)。300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.96-6.80 (1H, m) 6.57-6.43 (1H, m) 4.92 (1H, s) 4.72-4.50 (2H, m) 3.84-3.69 (1H, m) 3.63 (1H, ddd, J=14.3, 6.3, 2.1 Hz) 3.56-3.38 (3H, m) 2.96 (3H, d, J=5.2 Hz) 2.94 (3H, d, J=5.2 Hz) 1.68 (2H, 六重峰, J=7.4 Hz) 1.60-1.45 (2H, m) 0.99 (6H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺。

[0468] (c) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐 (24a)

[0469] 使用关于化合物6a所描述的程序,使1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(24) (270 mg, 0.81 mmol) 与乙醚中的2M HCl/乙醚反应,产生1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(24a) (240 mg, 80%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm) 3.85-3.72 (2H, m) 3.58 (2H, t, J=7.1 Hz) 3.49 (1H, dd, J=14.3, 8.3Hz) 3.00 (6H, s) 1.75 (2H, 六重峰, J=7.4 Hz) 1.66-1.42 (2H, m) 1.02 (6H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺。

[0470] 实例12:3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26) 以及对应的盐酸盐(26a)



[0472] (a) 3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇 (25)

[0473] 使用关于化合物21所描述的程序,使丙基-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-胺(2)(360mg,1.23mmol)与3-氨基-丁-2-醇在正丁醇中反应。产物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(95:5)到PE/EtOAc(5:95)的梯度洗脱来纯化,给出3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(25)(330mg,78%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm):7.14(1H,d,J=8.6Hz)6.91(1H,t,J=5.6Hz)4.38-4.24(1H,m)4.01-3.89(1H,m)3.61-3.49(2H,m)2.53(1H,d,J=3.5Hz)1.79-1.65(2H,m)1.34(3H,d,J=6.7Hz)1.26(3H,d,J=6.3Hz)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):345,347,349[M+H] $^+$ 。

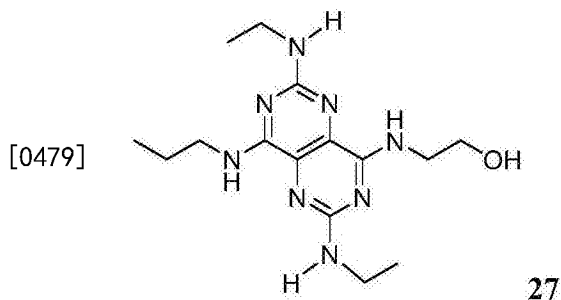
[0474] (b) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26)

[0475] 使用关于化合物4所描述的程序,在120℃下,使3-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(25)(330mg,0.95mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,提供3-(2,6-双-甲氨基-8-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26)(208mg,66%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm):6.60(1H,d,J=6.3Hz)6.54-6.48(1H,m)4.68-4.54(2H,m)4.35(1H,br s)4.0(1H,六重峰,J=6.8Hz)3.82(1H,五重峰,J=6.2Hz)3.49-3.43(2H,m)2.96(3H,d,J=5.2Hz)2.94(3H,d,J=5.2Hz)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.32(3H,d,J=6.8Hz)1.23(3H,d,J=6.2Hz)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H] $^+$ 。

[0476] (c) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(26a)

[0477] 使用关于化合物6a所描述的程序,将3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇(26)(208mg,0.62mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚处理,提供3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(26a)(170mg,74%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD , ppm):4.43-4.35(1H,m)3.96-3.89(1H,m)3.59(2H,t,J=7.2Hz)3.02(3H,s)3.01(3H,s)1.76(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.32(3H,d,J=6.7Hz)1.21(3H,d,J=6.4Hz)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H] $^+$ 。

[0478] 实例13:2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(27)以及对应的盐酸盐(27a)



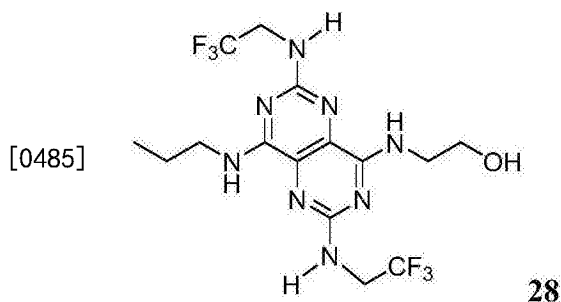
[0480] (a) 2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (27)

[0481] 在120℃下、在闭合小瓶中将2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (3) (250mg, 0.79mmol) 与乙胺 (70%水溶液) (1.20mL) 在正丁醇 (2mL) 中的混合物加热48h。在冷却之后,添加饱和NaCl溶液 (20mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×30mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水 (30mL) 来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂/EtOAc (99:1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (9:1) 的梯度洗脱来纯化,给出2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (27) (220mg, 83%产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.90 (1H, s) 6.49 (1H, s) 4.62 (2H, brs) 4.52 (1H, s) 3.88-3.84 (2H, m) 3.71-3.64 (2H, m) 3.50-3.34 (6H, m) 1.69 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺。

[0482] (b) 2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (27a)

[0483] 使用关于化合物12a所描述的程序,将2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (27) (190mg, 0.62mmol) 用乙醚/乙醇 (2/1) 中的2M HCl/乙醚处理,产生2-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (27a) (185mg, 88%产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 3.82-3.77 (2H, m) 3.76-3.65 (2H, m) 3.56 (2H, t, J=7.0Hz) 3.53-3.41 (4H, m) 1.79-1.68 (2H, m) 1.30-1.19 (6H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺; MP: 192-194℃。

[0484] 实例14: 2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (28) 以及对应的盐酸盐 (28a)



[0486] (a) 2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (28)

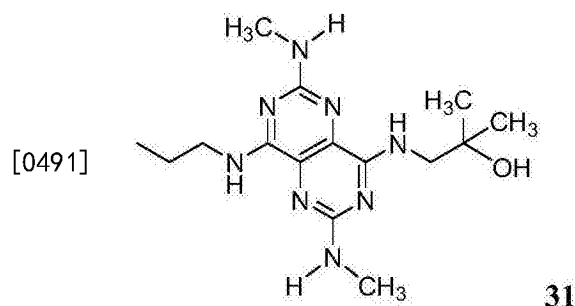
[0487] 在120℃下、在闭合小瓶中将2-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (3) (240mg, 0.76mmol) 与2,2,2-三氟-乙胺 (726μL, 9.12mmol) 在正丁醇 (2mL) 中的混合物加热72h。将反应混合物冷却并且沉淀物过滤、用乙醇 (2×5mL) 洗涤并且干燥,给出2-[8-丙基氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (28)

(310mg, 92% 产率)。400MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 8.3–7.6 (1H, br s) 7.41 (1H, br s) 4.36–4.18 (4H, m) 3.72–3.37 (6H, m, 与水重叠) 1.63 (2H, 六重峰, $J=7.3\text{Hz}$) 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 443 [$M+H$] $^+$ 。

[0488] (b) 2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐 (28a)

[0489] 使用关于化合物6a所描述的程序, 将2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (28) (250mg, 0.57mmol) 用 CH_2Cl_2 中的2M HCl/乙醚处理, 产生2-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐 (28a) (250mg, 92% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.28 (2H, q, $J=9.1\text{Hz}$) 4.27 (2H, q, $J=9.1\text{Hz}$) 3.83–3.78 (2H, m) 3.77–3.72 (2H, m) 3.60 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 1.80–1.70 (2H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 443 [$M+H$] $^+$; MP: 254–255 $^\circ\text{C}$ 。

[0490] 实例15: 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (31) 以及对应的盐酸盐 (31a)



[0492] (a) 2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29)

[0493] 在-78 $^\circ\text{C}$ 下, 经由注射泵, 向2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (1) (3.50g, 13.01mmol) 于THF (200mL) 中的悬浮液, 添加THF (20mL) 中的1-氨基-2-甲基-丙-2-醇 (1.17mL, 12.36mmol) (在约30min期间), 随后添加THF (20mL) 中的DIPEA (2.93mL, 16.91mmol)。将反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 下再搅拌30min, 然后允许达到室温。添加水 (250mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3 $\times$ 100mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (150mL), 然后用盐水 (150mL) 来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后, 将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc (10:4) 到PE/EtOAc (1:1) 的梯度洗脱来纯化, 给出2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (3.67g, 92% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.70–7.58 (1H, m) 3.70 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) 1.80 (1H, s) 1.36 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 322, 324, 326, 328 [$M+H$] $^+$ 。

[0494] (b) 1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (30)

[0495] 在0 $^\circ\text{C}$ 下, 将丙胺 (1.03mL, 12.50mmol) 以及DIPEA (2.56mL, 14.79mmol) 添加到2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (3.67g, 11.38mmol) 于二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌2h。此时间之后, 添加饱和 NaHCO_3 (100mL), 并且将所得悬浮液用二氯甲烷 (3 $\times$ 50mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (100mL) 来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后, 将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc (5:1) 到PE/EtOAc (2:1) 的梯度洗脱来纯化, 给出1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧

啉并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(30)(3.10g,79%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.28 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$) 6.94-6.84 (1H, m) 3.62 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$) 3.60-3.51 (2H, m) 2.36 (1H, s) 1.72 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.32 (6H, s) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 345, 347, 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

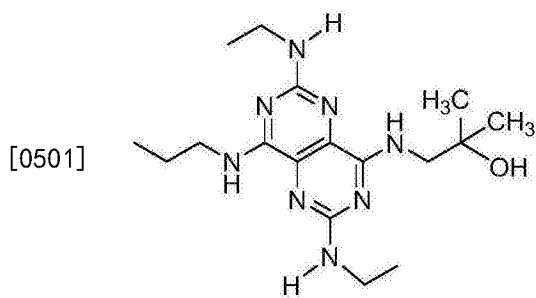
[0496] (c) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)

[0497] 1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(30)(3.10g,8.98mmol)以及甲胺(40%水溶液)(7.7mL)在115℃下加热的正丁醇(20mL)中反应72h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(100mL)并且将所得悬浮液使用 EtOAc (3×75mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(100mL),然后用盐水溶液(100mL)来洗涤,最后经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)的梯度洗脱来纯化,给出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)(2.30g,77%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.98-6.83 (1H, m) 6.55-6.45 (1H, m) 5.24-5.06 (1H, m) 4.70-4.53 (2H, m) 3.52 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 3.50-3.41 (2H, m) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.94 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.76-1.61 (2H, m) 1.27 (6H, s) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0498] (d) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)

[0499] 将2M HCl /乙醚溶液(3.42mL,6.84mmol)添加到1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)(2.30g,6.88mmol)于乙醚(60mL)以及乙醇(3mL)中的溶液。混合物在室温下搅拌0.5h并且将所得沉淀物过滤并且用乙醚(60mL)洗涤,给出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)(2.36g,92%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.64 (2H, s) 3.57 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 3.00 (6H, s) 1.82-1.67 (2H, m) 1.27 (6H, s) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 205-208℃。 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}$ 的分析计算值:C,48.58;H,7.34;N,30.21。实验值:C,48.33;H,7.34;N,30.00。

[0500] 实例16:1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32)以及对应的盐酸盐(32a)



[0502] (a) 1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32)

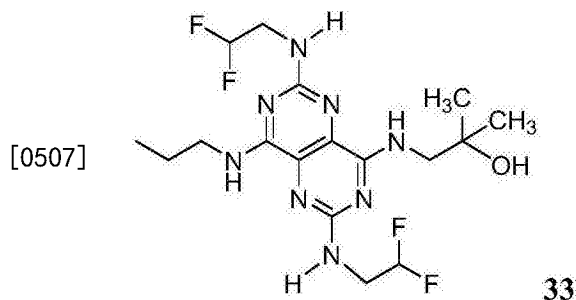
[0503] 使用关于化合物(27)所描述的程序,将1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(30)(300mg,0.87mmol)与在正丁醇中的乙胺(70%水溶液)

反应,提供1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32)(220mg,70%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.86(1H,t,J=6.3Hz)6.46(1H,t,J=5.8Hz)5.21(1H,s)4.58(1H,t,J=5.5Hz)4.51(1H,t,J=5.5Hz)3.51(2H,d,J=6.3Hz)3.49-3.33(6H,m)1.75-1.61(2H,m)1.27(6H,s)1.23(3H,t,J=7.2Hz)1.21(3H,t,J=7.2Hz)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):363[M+H] $^+$ 。

[0504] (b) 1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(32a)

[0505] 使用关于化合物12a所描述的程序,将1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(32)(175mg,0.48mmol)用乙醚/甲醇(1/1)中的2M HCl/乙醚处理,获得1-(2,6-双-乙氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(32a)(170mg,88%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.64(2H,s)3.56(2H,t,J=7.1Hz)3.48(4H,q,J=7.1Hz)1.83-1.65(2H,m)1.36-1.14(12H,m)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):363[M+H] $^+$;MP:199-201 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0506] 实例17:1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33)以及对应的盐酸盐(33a)



[0508] (a) 1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33)

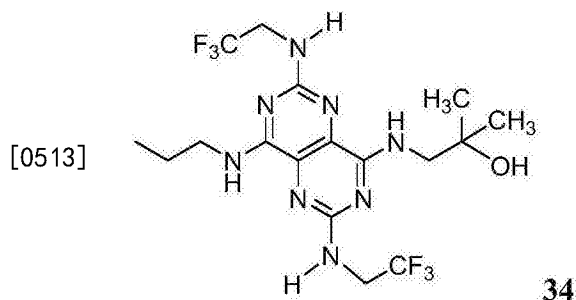
[0509] 使用在此在别处描述的程序,将1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(30)(300mg,0.87mmol)与2,2-二氟-乙胺在正丁醇中反应。产物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(5:1)到PE/EtOAc(1:1)的梯度洗脱来纯化,给出1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33)(200mg,53%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.85(1H,t,J=6.0Hz)6.47(1H,t,J=6.0Hz)5.97(1H,tt,J=56.5,4.3Hz)5.94(1H,tt,J=56.5,4.3Hz)4.94-4.80(2H,m)3.88-3.68(5H,m)3.53(2H,d,J=6.4Hz)3.51-3.42(2H,m)1.76-1.62(2H,m)1.29(6H,s)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):435[M+H] $^+$ 。

[0510] (b) 1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(33a)

[0511] 使用关于化合物6a所描述的程序,将1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(33)(170mg,0.39mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚处理,给出1-[2,6-双-(2,2-二氟-乙氨基)-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(33a)(170mg,92%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):6.04(2H,t,J=56.5Hz)3.98-3.73(4H,m)3.64(2H,s)3.62-3.51(2H,m)1.81-1.66(2H,m)1.28

(6H, s) 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 435 [M+H]⁺; MP: 245-247°C。

[0512] 实例18: 2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇 (34) 以及对应的盐酸盐 (34a)



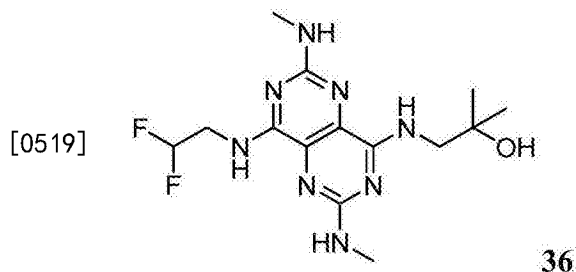
[0514] (a) 2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇 (34)

[0515] 使用先前程序,使1-(2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (30) (300 mg, 0.87 mmol) 与2,2,2-三氟-乙胺在正丁醇中反应,提供2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇 (34) (390 mg, 95% 产率)。300 MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.34-4.14 (4H, m) 3.66 (2H, s) 3.60 (2H, t, J=6.8 Hz) 1.82-1.66 (2H, m) 1.28 (6H, s) 1.02 (3H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 471 [M+H]⁺。

[0516] (b) 2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (34a)

[0517] 使用关于化合物12a所描述的将2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇 (34) (344 mg, 0.73 mmol) 用甲醇中的2M HCl/乙醚处理,产生2-甲基-1-[8-丙氨基-2,6-双-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (34a) (255 mg, 69% y)。300 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 9.6-7.8 (3H, m) 7.68 (1H, s) 7.53 (1H, s) 4.4-3.9 (4H, m, 与水重叠) 3.58-3.38 (4H, m) 1.72-1.55 (2H, m) 1.17 (6H, s) 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz)。ESI-MS (m/z): 471 [M+H]⁺; MP: 257-259°C。

[0518] 实例19: 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (36) 以及对应的盐酸盐 (36a)



[0520] (a) 1-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (35)

[0521] 使用在此在别处描述的将2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (550 mg, 1.71 mmol) 与THF中的2,2-二氟-乙胺反应,获得1-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (35) (609 mg,

97%产率)。ESI-MS (m/z): 367, 369, 371 $[M+H]^+$ 。

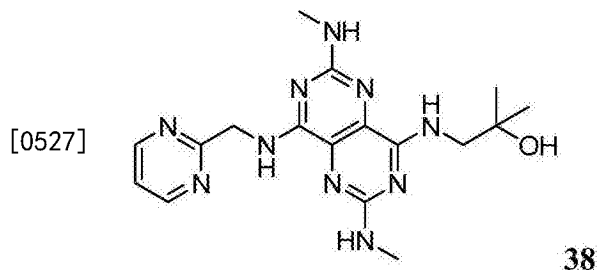
[0522] (b) 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36)

[0523] 使用关于化合物(4)所描述的程序,在125℃下,使1-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(35) (300 mg, 0.82 mmol) 与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,产生1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36) (172 mg, 59%产率)。400 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 6.89 (1H, t, $J=5.0$ Hz) 6.63 (1H, t, $J=5.0$ Hz) 6.0 (1H, tt, $J=56.4, 4.4$ Hz) 4.84 (1H, s) 4.69-4.56 (2H, m) 3.96-3.84 (2H, m) 3.54 (2H, d, $J=6.4$ Hz) 2.97 (3H, d, $J=5.2$ Hz) 2.94 (3H, d, $J=5.2$ Hz) 1.28 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 357 $[M+H]^+$ 。

[0524] (c) 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(36a)

[0525] 使用关于化合物(12a)所描述的程序,1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(36) (150 mg, 0.42 mmol) 与2M HCl/乙醚在 CH_2Cl_2 (7ml) 中反应,给出1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(36a) (335 mg, 82%产率)。400 MHz ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.18-7.85 (2H, m) 7.66 (1H, br s) 6.67-6.38 (1H, m) 6.05 (1H, tt, $J=56.0, 4.2$ Hz) 4.94 (1H, br s) 4.15-3.85 (2H, m) 3.70-3.52 (2H, m) 3.10-2.89 (6H, m) 1.34 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 357 $[M+H]^+$; MP: 223-225℃。

[0526] 实例20: 1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38) 以及对应的盐酸盐(38a)



[0528] (a) 1-{2,6-二氯-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(37)

[0529] 在70℃下,将2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(29) (250mg, 0.78mmol)、嘧啶-2-基甲胺(114mg, 0.78mmol) 以及N,N-二异丙基乙胺(272μL, 1.56mmol)在正丁醇(4mL)中的混合物加热2h。将反应混合物冷却至室温,将沉淀物过滤,用正丁醇(3mL)洗涤,然后用乙醇(3mL)洗涤并且干燥,给出1-{2,6-二氯-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(37) (300mg, 97%产率)。300MHz ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 8.78 (2H, d, $J=4.9$ Hz) 8.09 (1H, t, $J=5.0$ Hz) 7.33-7.23 (1H, m) 7.27 (1H, t, $J=4.9$ Hz) 5.02 (2H, d, $J=5.0$ Hz) 3.64 (2H, d, $J=6.3$ Hz) 2.28 (1H, s) 1.33 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 395, 397, 399 $[M+H]^+$ 。

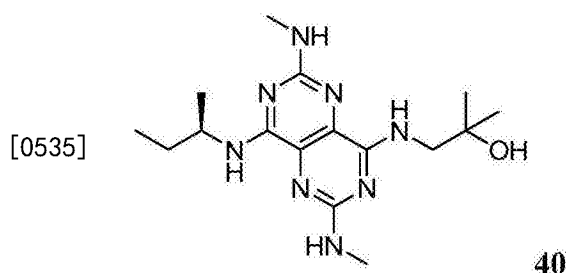
[0530] (b) 1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)

[0531] 在115℃下、在闭合小瓶中将1-{2,6-二氯-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(37)(300mg,0.76mmol)以及甲胺(1mL,40%水溶液)在DMSO(2mL)中加热72h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(100mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×25mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(10mL),然后用盐水溶液(10mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,产物通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOH(4:1)的梯度洗脱来纯化,给出纯1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)(120mg,41%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.76(2H,d,J=4.9Hz)7.67-7.57(1H,m)7.22(1H,t,J=4.9Hz)6.96-6.84(1H,m)5.27(1H,br s)4.95(2H,d,J=5.1Hz)4.71-4.57(2H,m)3.54(2H,d,J=6.3Hz)2.99(3H,d,J=5.1Hz)2.96(3H,d,J=5.1Hz)1.28(6H,s)。ESI-MS(m/z):385[M+H]⁺。

[0532] (c) 1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(38a)

[0533] 使用关于化合物(6a)所描述的程序,1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(38)(110mg,0.29mmol)以及2M HCl/乙醚在乙醚/EtOH(5/1)中反应,产生1-{2,6-双-甲氨基-8-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(38a)(110mg,90%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD, ppm):8.78(2H,d,J=5.0Hz)7.42(1H,t,J=5.0Hz)4.99(2H,s)3.66(2H,s)3.03(3H,s)2.86(3H,s)1.28(6H,s)。ESI-MS(m/z):385[M+H]⁺;MP:169-170℃。

[0534] 实例21:1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)以及对应的盐酸盐(40a)



[0536] (a) (R)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(39)

[0537] 在室温下,将2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(29)(250mg,0.78mmol)以及(R)-丁-2-胺(93L,0.93mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(202L,1.17mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的混合物搅拌16h。添加水(10mL)并且将所得悬浮液使用二氯甲烷(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且产物经由硅胶垫、使用PE/EtOAc作为洗脱剂来过滤,在旋转蒸发之后给出(R)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(39)(255mg,91%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm):7.29(1H,t,J=6.2Hz)6.69(1H,d,J=8.7Hz)4.36-4.20(1H,m)3.62(2H,d,J=6.2Hz)2.36(1H,s)1.71-1.58(2H,m)1.32(6H,s)1.28(3H,d,J=6.6Hz)0.97(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):359,361,363[M+H]⁺。

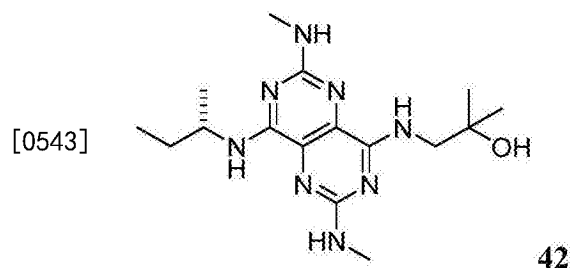
[0538] (b) 1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)

[0539] 在125℃下,将(R)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(39)(250mg,0.70mmol)以及甲胺(40%水溶液,700L)在正丁醇(3mL)中反应96h。添加饱和碳酸氢钠溶液(10mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×15mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。在过滤之后,将溶剂移除并且产物通过快速柱色谱、使用从PE/丙酮(10:1)到PE/丙酮(4:1)的梯度洗脱来纯化,给出1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)(176mg,73%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.95-6.82(1H,m)6.29(1H,d,J=8.3Hz)5.28(1H,br s)4.70-4.49(2H,m)4.22-4.02(1H,m)3.52(2H,d,J=6.3Hz)2.98-2.91(6H,m)1.72-1.50(2H,m)1.27(6H,s)1.26(3H,t,J=6.7Hz)0.96(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺。

[0540] (c) 1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(40a)

[0541] 使用关于化合物(6a)所描述的程序,将1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(40)(176mg,0.51mmol)以及2M HCl/乙醚在乙醚/EtOH(5/1)中反应,产生1-[8-((R)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(40a)(170mg,87%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.40-4.20(1H,m)3.65(2H,s)3.11-2.86(6H,m)1.80-1.58(2H,m)1.35-1.22(3H,m)1.27(6H,s)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺;MP:173-175℃。

[0542] 实例22:1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42)以及对应的盐酸盐(42a)



[0544] (a) (S)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(41)

[0545] 使用关于化合物(39)所描述的程序,使2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(29)(250mg,0.78mmol)与CH₂Cl₂中的(S)-丁-2-胺反应,给出(S)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(41)(253mg,90%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.31-7.24(1H,m)6.68(1H,d,J=8.7Hz)4.36-4.20(1H,m)3.62(2H,d,J=6.2Hz)2.36(1H,s)1.71-1.58(2H,m)1.32(6H,s)1.28(3H,d,J=6.6Hz)0.97(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):359,361,363[M+H]⁺。

[0546] (b) 1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(42)

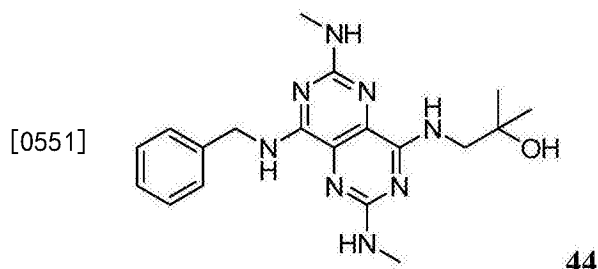
[0547] 使用关于化合物(4)所描述的程序,在125℃下,使(S)-1-(8-仲丁氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(41)(250mg,0.70mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,给出1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-

基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (42) (180mg, 74% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.95–6.82 (1H, m) 6.29 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) 5.19 (1H, br s) 4.66–4.51 (2H, m) 4.22–4.02 (1H, m) 3.53 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 2.98–2.91 (6H, m) 1.72–1.50 (2H, m) 1.27 (6H, s) 1.26 (3H, t, $J=6.7\text{Hz}$) 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0548] (c) 1-[8-((cS)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (42a)

[0549] 使用关于化合物 (6a) 所描述的程序, 使 1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (42) (150mg, 0.43mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚/EtOH (5/1) 中反应, 产生 1-[8-((S)-仲丁氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (42a) (155mg, 94% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.40–4.20 (1H, m) 3.65 (2H, s) 3.00 (3H, s) 2.98 (3H, s) 1.80–1.58 (2H, m) 1.35–1.22 (3H, m) 1.27 (6H, s) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 170–172°C。

[0550] 实例 23: 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (44) 以及对应的盐酸盐 (44a)



[0552] (a) 1-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (43)

[0553] 在室温下, 将正丁醇 (5mL) 中的 2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (250mg, 0.78mmol)、苄胺 (102 μL , 0.93mmol) 以及 N,N-二异丙基乙胺 (202 μL , 1.17mmol) 搅拌 3h。添加水 (10mL) 并且将所得悬浮液使用 EtOAc (3 $\times$ 20mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液 (30mL) 来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤之后, 将溶剂移除并且产物通过快速柱色谱、使用从 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1) 的梯度洗脱来纯化, 给出 1-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (43) (290mg, 95% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.40–7.28 (6H, m) 7.14 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 4.78 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$) 3.63 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 2.19 (1H, br s) 1.32 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 393, 395, 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0554] (b) 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (44)

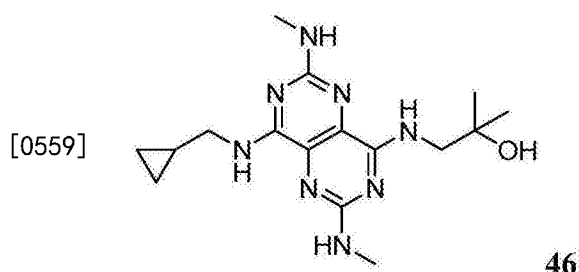
[0555] 在 120°C 下, 使 1-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (43) (280mg, 0.71mmol) 与甲胺 (40% 水溶液, 1, 1mL) 在正丁醇 (6mL) 中反应 72h。在冷却之后, 添加饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 并且将所得悬浮液使用 EtOAc (3 $\times$ 20mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液 (30mL) 来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤之后, 将溶剂移除并且产物通过快速柱色谱、使用从 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1) 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:4) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化, 给出纯 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇 (44)。

基)-2-甲基-丙-2-醇(44)(212mg,78%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):7.38-7.24(5H,m)6.98-6.89(1H,m)6.87-6.79(1H,m)5.10(1H,s)4.73(2H,d,J=6.1Hz)4.68(1H,br s)4.63-4.55(1H,m)3.52(2H,d,J=6.3Hz)2.97(3H,d,J=5.1Hz)2.90(3H,d,J=5.1Hz)1.27(6H,s)。ESI-MS(m/z):383[M+H] $^+$ 。

[0556] (c) 1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(44a)

[0557] 使用关于化合物(6a)所描述的程序,使1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(44)(175mg,0.46mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH(5/1)中反应,产生1-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(44a)(155mg,80%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):7.44-7.40(2H,m)7.38-7.32(2H,m)7.31-7.26(1H,m)4.79(2H,s)3.65(2H,s)3.00(3H,s)2.98(3H,s)1.28(6H,s)。ESI-MS(m/z):383[M+H] $^+$;MP:227-228 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0558] 实例24:1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46)以及对应的盐酸盐(46a)



[0560] (a) 1-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(45)

[0561] 在环境温度下,将2-甲基-1-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(29)(250mg,0.78mmol)以及环丙基甲胺(80 μL ,0.93mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(202 μL ,1.17mmol)在正丁醇(5mL)中搅拌3h。添加水(10mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤之后,将溶剂移除并且产物通过快速柱色谱、使用从 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (99:1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1)作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出1-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(45)(200mg,72%产率)。ESI-MS(m/z):357,359,361[M+H] $^+$ 。

[0562] (b) 1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46)

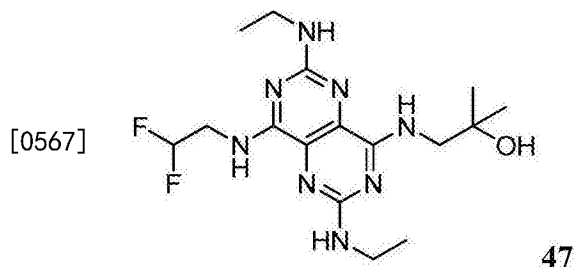
[0563] 在120 $^{\circ}\text{C}$ 下,将1-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(45)(200mg,0.56mmol)以及甲胺(40%水溶液,870 μL) 在正丁醇(6mL)中加热72h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(10mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤以及移除溶剂之后,产物通过快速柱色谱、使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:4)作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(46)(180mg,93%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):

6.91 (1H, br s) 6.58 (1H, br s) 5.13 (1H, br s) 4.60 (2H, s) 3.53 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 3.40–3.32 (2H, m) 2.99–2.93 (6H, m) 1.28 (6H, s) 1.18–1.07 (1H, m) 0.59–0.52 (2H, m) 0.33–0.28 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$ 。

[0564] (c) 1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (46a)

[0565] 使用先前程序,使1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (46) (180mg, 0.52mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生1-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (46a) (145mg, 73%产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.66 (2H, s) 3.47 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$) 3.02 (3H, s) 3.00 (3H, s) 1.28 (s, 6H), 1.26–1.14 (1H, m) 0.63–0.56 (2H, m) 0.39–0.33 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$; MP: 215–216°C。

[0566] 实例25: 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (47) 以及对应的盐酸盐 (47a)



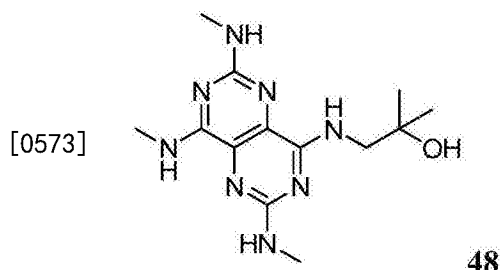
[0568] (a) 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (47)

[0569] 使用关于化合物 (32) 所描述的程序,使1-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (35) (300mg, 0.82mmol) 与乙胺 (70%水溶液) 在正丁醇中反应,给出1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (47) (262mg, 83%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.92–6.81 (1H, m) 6.66–6.53 (1H, m) 6.0 (1H, tt, $J=56.4, 4.4\text{Hz}$) 4.89 (1H, s) 4.63 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 4.59–4.52 (1H, m) 3.95–3.83 (2H, m) 3.52 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 3.46–3.35 (4H, m) 1.28 (6H, s) 1.23 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 1.21 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 385 $[M+H]^+$ 。

[0570] (b) 1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (47a)

[0571] 使用在此在别处描述的程序,使1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (47) (200mg, 0.52mmol) 与2M HCl/乙醚在 CH_2Cl_2 中反应,产生1-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (47a) (170mg, 78%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 8.24–7.97 (1H, m) 7.89 (1H, brs) 7.61 (1H, br s) 6.71–6.45 (1H, m) 6.20–5.88 (1H, m) 4.95–4.85 (1H, m) 4.12–3.85 (2H, m) 3.69–3.35 (6H, m) 1.34 (6H, s) 1.30–1.20 (6H, m)。ESI-MS (m/z): 385 $[M+H]^+$; MP: 233–235°C。

[0572] 实例26: 2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (48) 以及对应的盐酸盐 (48a)



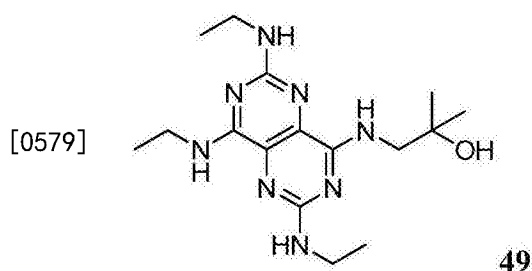
[0574] (a) 2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (48)

[0575] 在室温下,将2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (400mg, 1.24mmol) 以及甲胺 (40%水溶液) (1.00mL, 12.87mmol) 在正丁醇 (5mL) 中的混合物搅拌2h,然后在闭合小瓶中在120℃下加热96h。在此时间之后,添加饱和NaHCO₃溶液 (20mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×25mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (30mL), 然后用盐水溶液 (30mL) 来洗涤,最后经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮 (5:1) 到PE/丙酮 (1:1) 的梯度洗脱来纯化,给出2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (48) (345mg, 91%产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.21 (1H, s) 6.28 (1H, s) 6.36-5.94 (1H, br s) 4.87 (1H, s) 3.52 (2H, d, J=6.0Hz) 3.10 (3H, d, J=5.1Hz) 2.99 (3H, d, J=5.0Hz) 2.93 (3H, d, J=5.0Hz) 1.28 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 307 [M+H]⁺。

[0576] (b) 2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (48a)

[0577] 使用在此在别处描述的程序,使2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (62) (310mg, 1.01mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (1/1) 中反应,产生2-甲基-1-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (48a) (290mg, 84%产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 3.65 (2H, s) 3.13 (3H, s) 3.09 (3H, s) 2.99 (3H, s) 1.28 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 307 [M+H]⁺; MP: 213-215℃。

[0578] 实例27: 2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (49) 以及对应的盐酸盐 (49a)



[0580] (a) 2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (49)

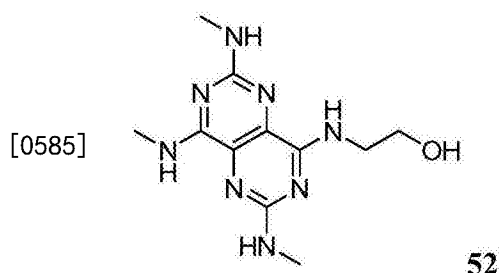
[0581] 使用在此在别处描述的程序,使2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (29) (300mg, 0.93mmol) 与乙胺 (70%水溶液) 在正丁醇 (5mL) 中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (5:1) 到PE/EtOAc (1:2) 的梯度洗脱来纯化,给出2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇 (49) (210mg, 65%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.92-6.80 (1H, m) 6.45-6.34 (1H, m) 5.24-5.14 (1H, m) 4.64-4.55 (1H, m) 4.55-4.46 (1H, m) 3.58-3.48 (4H, m) 3.48-3.33 (4H, m) 1.32-1.17 (9H, m) 1.27 (6H, s)。

ESI-MS (m/z): 349 $[M+H]^+$ 。

[0582] (b) 2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(49a)

[0583] 使用先前程序,使2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇(49)(190mg,0.55mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚/EtOH(1/1)中反应,产生2-甲基-1-(2,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(49a)(205mg,97%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.69-3.55(4H,m)3.55-3.38(4H,m)1.27(6H,s)1.34-1.19(9H,m)。ESI-MS (m/z): 349 $[M+H]^+$;MP:192-194 $^\circ\text{C}$ 。

[0584] 实例28:2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52)以及对应的盐酸盐(52a)



[0586] (a) 2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)

[0587] 在-78 $^\circ\text{C}$ 下,向2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶(1)(1.00g,3.70mmol)于THF(50mL)中的悬浮液,逐滴添加THF(5mL)中的2-氨基-乙醇(200 μL ,3.32mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(900 μL ,5.18mmol)。将反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2h,然后允许达到室温。添加水(50mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 30mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(50mL),然后用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(1:1)作为洗脱剂来纯化,给出2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)(860mg,88%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):7.61(1H,s)3.99-3.93(2H,m)3.91-3.83(2H,m)1.99(1H,s)。ESI-MS (m/z): 294,296,298,300 $[M+H]^+$ 。

[0588] (b) 2-(2,6-二氯-8-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(51)

[0589] 在0 $^\circ\text{C}$ 下,将甲胺(2M in THF,2.04mL,2.04mmol)添加到2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)(300mg,1.02mmol)于THF(5mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌2h。在此时间之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 25mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(50mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(5:1)到PE/EtOAc(1:1)的梯度洗脱来纯化,给出2-(2,6-二氯-8-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(51)(180mg,61%产率)。400MHz ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,ppm):8.68(1H,q,J=4.2Hz)8.44(1H,s)4.84(1H,t,J=5.5Hz)3.61-3.55(2H,m)3.54-3.48(2H,m)2.93(3H,d,J=4.2Hz)。ESI-MS (m/z): 289,291,293 $[M+H]^+$ 。

[0590] (c) 2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52)

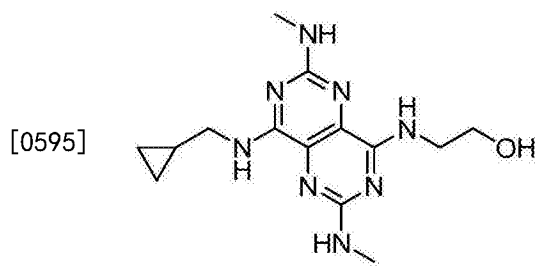
[0591] 使用关于化合物(4)所描述的程序,在125 $^\circ\text{C}$ 下,使2-(2,6-二氯-8-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(51)(171mg,0.59mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,给出2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(52)(112mg,68%产率)。

率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.99–6.87 (1H, m) 6.54–6.41 (1H, m) 4.73–4.65 (1H, m) 4.63–4.54 (1H, m) 3.89–3.84 (2H, m) 3.72–3.65 (2H, m) 3.07 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.96 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0592] (d) 2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (52a)

[0593] 使用在此在别处描述的程序, 2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (52) (112mg, 0.40mmol) 与 CH_2Cl_2 中的 2M HCl /乙醚反应, 产生 2-(2,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (52a) (110mg, 87% 产率)。300MHz ^1H NMR (D_2O , ppm): 3.83 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$) 3.66 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$) 3.03 (3H, s) 2.95 (3H, s) 2.90 (3H, s)。ESI-MS (m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 252–254°C。

[0594] 实例 29: 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (54) 以及对应的盐酸盐 (54a)



[0596] (a) 2-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (53)

[0597] 使用在此在别处描述的程序, 使 2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (50) (300mg, 1.02mmol) 与环丙基甲胺在 THF 中反应, 给出 2-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (53) (244mg, 73% 产率)。400MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8.77 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) 8.45 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 4.84 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 3.61–3.55 (2H, m) 3.55–3.48 (2H, m) 3.32–3.27 (2H, m) 1.20–1.09 (1H, m) 0.48–0.40 (2H, m) 0.33–0.26 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 329, 331, 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0598] (b) 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (54)

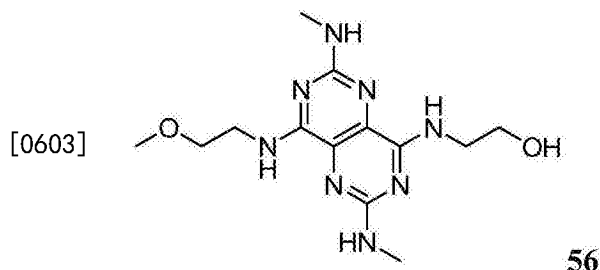
[0599] 使用关于化合物 (4) 所描述的程序, 在 125°C 下, 使 2-[2,6-二氯-8-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (53) (244mg, 0.74mmol) 与甲胺 (40% 水溶液) 在 1,4-二噁烷中反应。产物通过快速柱色谱、使用 EtOAc 到 EtOAc/EtOH (9:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化, 给出 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (54) (80mg, 34% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.98–6.87 (1H, m) 6.62–6.52 (1H, m) 4.76–4.54 (3H, m) 3.89–3.84 (2H, m) 3.73–3.66 (2H, m) 3.35 (2H, dd, $J=7.7$, 5.6Hz) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.96 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.18–1.07 (1H, m) 0.60–0.52 (2H, m) 0.33–0.27 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0600] (c) 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐 (54a)

[0601] 使用在此在别处描述的程序, 使 2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (54) (80mg, 0.25mmol) 与 2M HCl /乙醚在 CH_2Cl_2 中反应, 产

生2-[8-(环丙基甲基-氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(54a)(75mg,84%产率)。300MHz ^1H NMR(D_2O ,ppm):3.83(2H,t,J=5.4Hz)3.67(2H,t,J=5.4)3.31(2H,d,J=7.1Hz)2.93(3H,s)2.91(3H,s)1.20-1.06(1H,m)0.62-0.53(2H,m)0.34-0.27(2H,m)。ESI-MS(m/z):319[M+H] $^+$;MP:206-208℃。

[0602] 实例30:2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)以及对应的盐酸盐(56a)



[0604] (a) 2-[2,6-二氯-8-(2-甲氧基-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(55)

[0605] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)(300mg,1.02mmol)与2-甲氧基-乙胺在THF中反应,给出2-[2,6-二氯-8-(2-甲氧基-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(55)(246mg,72%产率)。400MHz ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$,ppm):8.54(1H,t,J=5.9Hz)8.47(1H,t,J=5.7Hz)4.84(1H,t,J=5.5Hz)3.64-3.56(4H,m)3.56-3.48(4H,m)3.27(3H,s)。ESI-MS(m/z):333,335,337[M+H] $^+$ 。

[0606] (b) 2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)

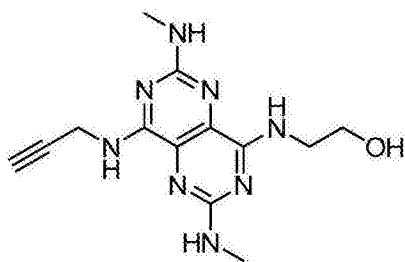
[0607] 使用关于化合物(4)所描述的程序,在125℃下,使2-[2,6-二氯-8-(2-甲氧基-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(55)(240mg,0.72mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用EtOAc到EtOAc/EtOH(9:1)作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出纯2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)(111mg,48%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.95-6.87(1H,m)6.79-6.71(1H,m)4.70-4.53(3H,m)3.89-3.84(2H,m)3.74-3.65(4H,m)3.64-3.58(2H,m)3.40(3H,s)2.98-2.93(6H,m)。ESI-MS(m/z):323[M+H] $^+$ 。

[0608] (c) 2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(56a)

[0609] 使用在此在别处描述的程序,使2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(56)(111mg,0.34mmol)与2M HCl/乙醚在 CH_2Cl_2 中反应,产生2-[8-(2-甲氧基-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(56a)(115mg,93%产率)。300MHz ^1H NMR(D_2O ,ppm):3.82(2H,t,J=5.3Hz)3.75-3.60(6H,m)3.41(3H,s)2.93-2.85(6H,m)。ESI-MS(m/z):323[M+H] $^+$;MP:160-162℃。

[0610] 实例31:2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(58)以及对应的盐酸盐(58a)

[0611]



58

[0612] (a) 2-(2,6-二氯-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (57)

[0613] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (50) (300mg, 1.02mmol) 与丙-2-炔-1-胺在THF中反应,给出2-(2,6-二氯-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (57) (100mg, 31%产率)。400MHz ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm): 9.05 (1H, s) 8.55 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 4.84 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 4.18 (2H, s) 3.62-3.55 (2H, m) 3.55-3.49 (2H, m) 3.13 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 313, 315, 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0614] (b) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (58)

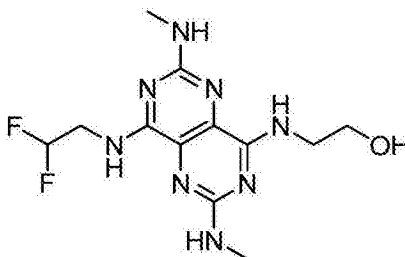
[0615] 在105℃下、在闭合小瓶中将2-(2,6-二氯-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (57) (100mg, 0.32mmol) 以及甲胺 (40%水溶液) (330μL, 4.25mmol) 在正丁醇 (3mL) 中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×25mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (30mL), 然后用盐水溶液 (30mL) 来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用EtOAc到EtOAc/EtOH (9:1) 的梯度洗脱来纯化,给出2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (58) (37mg, 38%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.91 (1H, br s) 6.56 (1H, br s) 4.70 (1H, br s) 4.61 (1H, br s) 4.34-4.29 (2H, m) 3.90-3.84 (2H, m) 3.72-3.66 (2H, m) 2.99-2.94 (6H, m) 2.27-2.24 (1H, m)。ESI-MS (m/z): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0616] (c) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (58a)

[0617] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (58) (37mg, 0.12mmol) 与2M HCl/乙醚在 CH_2Cl_2 中反应,产生2-(2,6-双-甲氨基-8-丙-2-炔基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (58a) (40mg, 96%产率)。300MHz ^1H NMR (D_2O , ppm): 4.35-4.27 (2H, m) 3.90-3.82 (2H, m) 3.78-3.71 (2H, m) 2.98 (3H, s) 2.97 (3H, s) 2.76-2.72 (1H, m)。ESI-MS (m/z): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 240-242℃。

[0618] 实例32: 2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (60) 以及对应的盐酸盐 (60a)

[0619]



60

[0620] (a) 2-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇

(59)

[0621] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)(240mg,0.81mmol)与2,2-二氟-乙胺在THF中反应,给出2-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(59)(190mg,69%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.31 (1H, s) 7.05 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$) 6.04 (1H, tt, $J=55.5, 4.1\text{Hz}$) 4.01 (2H, tdd, $J=14.4, 6.5, 4.1\text{Hz}$) 3.97-3.89 (2H, m) 3.84-3.76 (2H, m) 2.30 (1H, $J=5.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 339, 341, 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

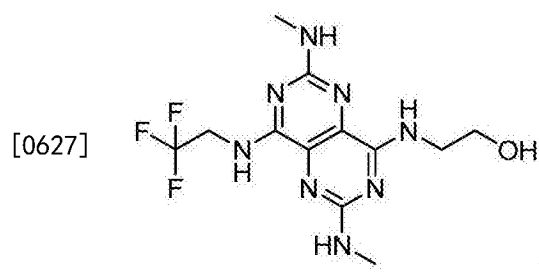
[0622] (b) 2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60)

[0623] 使用关于化合物(4)所描述的程序,使2-[2,6-二氯-8-(2,2-二氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(59)(240mg,0.61mmol)与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。产物通过快速柱色谱、使用 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)的梯度洗脱来纯化,给出2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60)(125mg,68%产率)。300MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 7.32 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 7.05 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$) 6.28 (1H, q, $J=4.6\text{Hz}$) 6.24 (1H, tt, $J=56.5, 4.3\text{Hz}$) 6.16 (1H, q, $J=4.6\text{Hz}$) 4.84 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$) 3.93-3.73 (2H, m) 3.63-3.54 (2H, m) 3.53-3.44 (2H, m) 2.81 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$) 2.79 (3H, d, $J=4.6\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0624] (c) 2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(60a)

[0625] 使用关于化合物(6a)所描述的程序,使2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(60)(125mg,0.38mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生2-[8-(2,2-二氟-乙氨基)-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(60a)(125mg,90%产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 6.14 (1H, tt, $J=56.2, 4.0\text{Hz}$) 3.98 (2H, td, $J=14.9, 4.0\text{Hz}$) 3.84-3.69 (4H, m) 3.03 (3H, s) 2.98 (3H, s)。ESI-MS (m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 213-215°C。

[0626] 实例33:2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62)以及对应的盐酸盐(62a)



[0628] (a) 2-[2,6-二氯-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(61)

[0629] 在室温下,将2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50)(295mg,1.00mmol)以及2,2,2-三氟-乙胺(159 μL ,2.00mmol)在正丁醇(2mL)中的混合物搅拌3h。添加饱和 NaHCO_3 溶液(10mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。在过滤之后,将溶剂移除并且产物

通过快速柱色谱、使用从CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/MeOH (95:5)的梯度洗脱来纯化,给出纯2-[2,6-二氯-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(61) (300mg, 84%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.38-7.30 (1H, m) 7.05 (1H, t, J=6.4Hz) 4.31 (2H, qd, J=8.8, 6.8Hz) 3.96-3.89 (2H, m) 3.85-3.77 (2H, m) 2.26 (1H, t, J=5.2Hz)。ESI-MS (m/z): 357, 359, 361 [M+H]⁺。

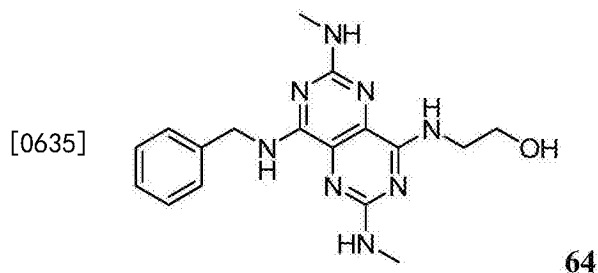
[0630] (b) 2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62)

[0631] 使用在此在别处描述的程序,使2-[2,6-二氯-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(61) (290mg, 0.81mmol) 与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应。产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/MeOH (98:25)的梯度洗脱来纯化,给出2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62) (242mg, 86%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.99-6.86 (1H, m) 6.65 (1H, t, J=5.8Hz) 4.75-4.58 (2H, m) 4.37 (1H, s) 4.22 (2H, qd, J=9.1, 6.8Hz) 3.89-3.84 (2H, m) 3.73-3.67 (2H, m) 2.97 (3H, d, J=5.1Hz) 2.96 (3H, d, J=5.1Hz)。ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺。

[0632] (c) 2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(62a)

[0633] 使用在此在别处描述的程序,使2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇(62) (125mg, 0.38mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (1/2) 中反应,产生2-[2,6-双-甲氨基-8-(2,2,2-三氟-乙氨基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基]-乙醇盐酸盐(62a) (210mg, 95%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.38 (2H, q, J=9.3Hz) 3.85-3.69 (4H, m) 3.04 (3H, s) 2.97 (3H, s)。ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺; MP: 253-254°C。

[0634] 实例34: 2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64) 以及对应的盐酸盐(64a)



[0636] (a) 2-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(63)

[0637] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(50) (400mg, 1.36mmol) 与苄胺在二氯甲烷中反应,给出2-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(63) (380mg, 77%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 7.41-7.27 (6H, m) 7.15 (1H, t, J=5.7Hz) 4.77 (2H, d, J=5.9Hz) 3.95-3.88 (2H, m) 3.82-3.74 (2H, m) 2.49 (1H, s)。ESI-MS (m/z): 365, 367, 369 [M+H]⁺。

[0638] (b) 2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64)

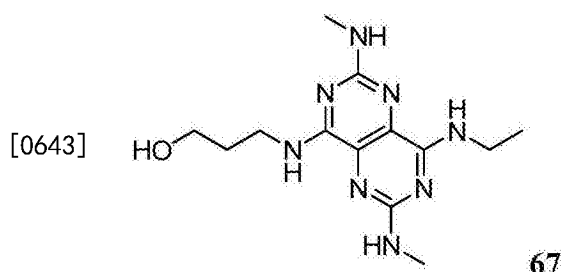
[0639] 使用关于化合物(4)所描述的程序,使2-(8-苄氨基-2,6-二氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(63) (370mg, 1.01mmol) 与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,给出2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-乙醇(64) (235mg, 66%产率)。

率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.42–7.27 (5H, m) 6.95 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 6.80 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 4.73 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) 4.68 (1H, q, $J=5.1\text{Hz}$) 4.58 (1H, q, $J=5.1\text{Hz}$) 3.90–3.83 (2H, m) 3.73–3.65 (2H, m) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.92 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 355 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0640] (c) 2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (64a)

[0641] 使用关于化合物 (6a) 所描述的程序,使2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇 (64) (180mg, 0.51mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (5/1) 中反应,产生2-(8-苄氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-乙醇盐酸盐 (64a) (198mg, 99%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 7.44–7.38 (2H, m) 7.38–7.23 (3H, m) 4.77 (2H, s) 3.83–3.76 (2H, m) 3.77–3.66 (2H, m) 2.98 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 355 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; MP: 181–183°C。

[0642] 实例35: 3-(8-乙基氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (67) 以及对应的盐酸盐 (67a)



[0644] (a) 3-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (65)

[0645] 在-78°C下,经由注射泵(在约20min内),向2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶 (1) (600mg, 2.23mmol) 于THF (10mL) 中的悬浮液,添加THF (5mL) 中的3-氨基-丙-1-醇 (158mg, 2.11mmol) 以及N,N-二异丙基乙胺 (500μL, 2.90mmol)。将混合物在-78°C下再搅拌30min,然后允许达到室温。添加水 (40mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×30mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液 (50mL) 来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (1:1) 作为洗脱剂来纯化,给出3-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (65) (630mg, 97%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.77 (1H, s) 3.89–3.78 (4H, m) 2.35 (1H, s) 2.02–1.91 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 308, 310, 312, 314 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0646] (b) 3-(2,6-二氯-8-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (66)

[0647] 在0°C下,将乙胺 (2M于THF中, 1.5mL, 3mmol) 分批添加到3-(2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (65) (300mg, 0.97mmol) 于正丁醇 (3mL) 以及氯仿 (3mL) 中的溶液。混合物在室温下搅拌2h。此时间之后,添加饱和 NaHCO_3 (20mL),并且将所得悬浮液用二氯甲烷 (3×20mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3) 的梯度洗脱来纯化,给出3-(2,6-二氯-8-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (66) (275mg, 89%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.17 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 6.87 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$) 3.80–3.72 (2H, m) 3.72–3.66 (2H, m) 3.64 (2H, qd, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$) 3.00 (1H, s) 1.93–

1.83 (2H, m) 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 317, 319, 321 $[M+H]^+$ 。

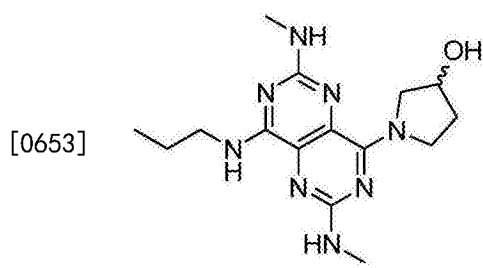
[0648] (c) 3-(8-乙基氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇 (67)

[0649] 使用关于化合物(4)所描述的程序,使3-(2,6-二氯-8-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(66) (270mg, 0.85mmol) 与甲胺(40%水溶液)在正丁醇中反应,给出3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(67) (165mg, 63%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.74 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$) 6.46 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) 5.2-4.4 (1H, br s) 4.75-4.64 (1H, m) 4.63-4.52 (1H, m) 3.74-3.66 (2H, m) 3.62-3.55 (2H, m) 3.54 (2H, qd, $J=7.2, 5.8\text{Hz}$) 2.97 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$) 2.95 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$) 1.84-1.74 (2H, m) 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 $[M+H]^+$ 。

[0650] (b) 3-(8-乙基氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇盐酸盐(67a)

[0651] 使用关于化合物(14a)所描述的程序,使3-(8-乙基氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇(67) (170mg, 0.55mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/EtOH (4/1) 中反应,产生3-(8-乙氨基-2,6-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-丙-1-醇盐酸盐(67a) (185mg, 98%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.80-3.49 (4H, m) 3.69 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 3.11-2.87 (6H, m) 1.98-1.86 (2H, m) 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 $[M+H]^+$; MP: 179-181°C。

[0652] 实例36: 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71)以及对应的盐酸盐(71a)



[0654] (a) 2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(68)

[0655] 在室温下,将2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶(1) (10.00g, 37.05mmol)、水(60mL)以及THF (120mL) 的混合物搅拌24h。挥发物在真空中移除。添加水(200mL)并且将所得悬浮液过滤。将所收集的固体用水($2 \times 50\text{mL}$)洗涤并且在真空中、在60°C下经 P_2O_5 干燥48h,给出2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(68) (8.47g, 91%产率)。

[0656] (b) 2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(69)

[0657] 在0°C下,向2,6,8-三氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(68) (8.47g, 33.68mmol) 于THF (120mL) 中的悬浮液,逐滴添加THF (20mL) 中的丙胺(7.20mL, 101.05mmol)。混合物在室温下搅拌16h,在此时间之后,挥发物在真空中移除并且添加水(200mL)。将所得沉淀物过滤,用水($3 \times 50\text{mL}$)洗涤并且在真空中、在60°C下经 P_2O_5 干燥16h,给出2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(69) (9.00g, 97%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3+TFA , ppm): 7.79 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) 3.79-3.69 (2H, m) 1.81 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.06 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 274, 276, 278 $[M+H]^+$ 。

[0658] (c) 2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)

[0659] 2,6-二氯-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(69) (9.00g, 32.83mmol) 与甲胺(40%水溶液) (23.00mL) 在正丁醇(50mL) 中反应, 在105℃下、在闭合小瓶中加热96h。在冷却之后, 添加饱和NaHCO₃溶液(100mL) 并且将所得悬浮液使用CHCl₃ (3×150mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水(300mL) 来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后, 将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用CHCl₃/MeOH (98:2) 到CHCl₃/MeOH (1:1) 的梯度洗脱来纯化, 给出2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70) (6.18g, 71%产率)。300MHz ¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): 7.18 (1H, s) 6.23 (1H, q, J=4.7Hz) 6.10 (1H, q, J=4.7Hz) 3.48-3.26 (2H, m, 与水重叠) 3.16 (1H, s) 2.83 (3H, d, J=4.7Hz) 2.75 (3H, d, J=4.7Hz) 1.66-1.52 (2H, m) (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 264 [M+H]⁺。

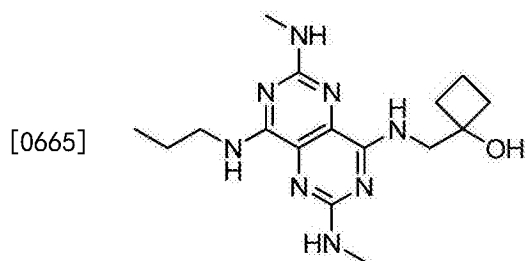
[0660] (d) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71)

[0661] 在室温下, 将2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70) (250mg, 0.95mmol)、(苯并三唑-1-基氧基) 三(二甲氨基) 磷六氟磷酸盐(BOP) (548mg, 1.24mmol) 以及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (214μL, 1.43mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物搅拌1h。添加吡咯烷-3-醇盐酸盐(352mg, 2.85mmol) 以及DBU (426μL, 2.85mmol) 于DMF (2mL) 中的混合物, 并且所得反应混合物在室温下搅拌18h。添加水(50mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×50mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL) 来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后, 将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (99:1) 到PE/EtOAc (1:99) 的梯度洗脱来纯化, 给出1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71) (161mg, 51%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.62-6.53 (1H, m) 4.65-4.44 (3H, m) 4.36-3.98 (5H, m) 3.47-3.39 (2H, m) 2.95-2.89 (6H, m) 2.07-1.98 (2H, m) 1.69 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺。

[0662] (c) 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(71a)

[0663] 使用关于化合物(14a) 所描述的程序, 使1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇(71) (144mg, 0.43mmol) 与2M HCl/乙醚在CH₂Cl₂中反应, 产生1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-吡咯烷-3-醇盐酸盐(71a) (125mg, 78%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.59-4.52 (1H, m) 4.39-4.04 (4H, m) 3.54 (2H, t, J=7.4Hz) 3.02 (3H, s) 2.97 (3H, s) 2.16-2.0 (2H, m) 1.75 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.03 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; MP: 202-204℃。

[0664] 实例37: 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72) 以及对应的盐酸盐(72a)



[0666] (a) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁

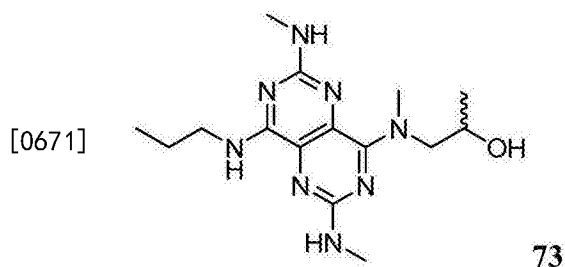
醇(72)

[0667] 在室温下,将2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(250mg, 0.95mmol)、BOP试剂(548mg, 1.24mmol以及DBU(214μL, 1.43mmol)于DMF(5mL)中的混合物搅拌1h。添加1-氨甲基-环丁醇(288mg, 2.85mmol)并且所得反应混合物在室温下搅拌18h。添加水(50mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×50mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(99:1)到PE/EtOAc(1:99)的梯度洗脱来纯化,给出1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72)(147mg, 45%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 7.03-6.92(1H, m) 6.53-6.44(1H, m) 6.14-5.95(1H, m) 4.67-4.60(1H, m) 4.60-4.52(1H, m) 3.68(2H, d, J=6.2Hz) 3.49-3.41(2H, m) 2.97(3H, d, J=5.1Hz) 2.93(3H, d, J=5.1Hz) 2.18-2.02(4H, m) 1.80-1.60(3H, m) 1.58-1.41(1H, m) 0.99(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 347[M+H]⁺。

[0668] (b) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇盐酸盐(72a)

[0669] 使用在此在别处描述的程序,使1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇(72)(113mg, 0.33mmol)与2M HCl/乙醚在CH₂Cl₂中反应,产生1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-环丁醇盐酸盐(72a)(95mg, 76%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD, ppm): 3.85(2H, s) 3.61(2H, t, J=7.4Hz) 3.04(3H, s) 3.03(3H, s) 2.22-2.04(4H, m) 1.86-1.60(2H, m) 1.77(2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.03(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 347[M+H]⁺; MP: 248-250°C。

[0670] 实例38: 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73)以及对应的盐酸盐(73a)



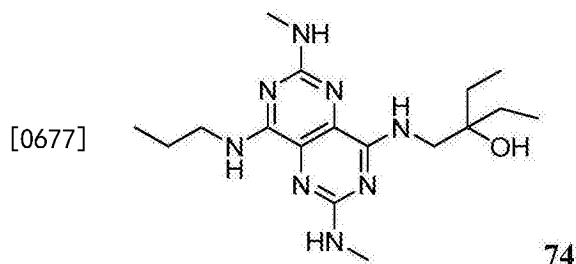
[0672] (a) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73)

[0673] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(250mg, 0.95mmol)与1-甲氨基-丙-2-醇反应,获得1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73)(170mg, 54%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 7.0-6.4(1H, br s) 6.79(1H, t, J=5.7Hz) 4.70(1H, dd, J=14.5, 9.5Hz) 4.61(1H, q, J=5.1Hz) 4.56(1H, q, J=5.1Hz) 4.24-4.10(1H, m) 3.50-3.39(2H, m) 3.30(1H, dd, J=14.5, 2.5Hz) 3.30(3H, s) 2.97(3H, d, J=5.1Hz) 2.95(3H, d, J=5.1Hz) 1.76-1.61(2H, m) 1.28(3H, d, J=6.3Hz) 1.00(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 335[M+H]⁺。

[0674] (b) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(73a)

[0675] 使用在此在别处描述的程序,使1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(73)(165mg,0.49mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(73a)(160mg,88%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.36-4.24(1H,m)3.85-3.67(1H,m)3.60(2H,t,J=7.2Hz)3.28-3.11(1H,m)3.18(3H,s)3.03(3H,s)2.98(3H,s)1.83-1.67(2H,m)1.31(3H,d,J=6.3Hz)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0676] 实例39:3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74)以及对应的盐酸盐(74a)



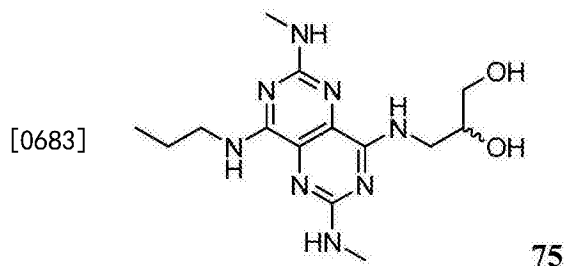
[0678] (a) 3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74)

[0679] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(300mg,1.14mmol)与3-氨基甲基-戊-3-醇反应,获得3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74)(134mg,32%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.81(1H,t,J=6.3Hz)6.50(1H,t,J=5.7Hz)5.09-4.73(1H,br s)4.69-4.53(2H,m)3.53(2H,d,J=6.3Hz)3.49-3.42(2H,m)2.96(3H,d,J=5.1Hz)2.94(3H,d,J=5.1Hz)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.58-1.51(4H,m)1.0(3H,t,J=7.4Hz)0.92(6H,t,J=7.6Hz)。ESI-MS(m/z):363 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0680] (b) 3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇盐酸盐(74a)

[0681] 使用在此在别处描述的程序,使3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇(74)(134mg,0.37mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生3-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-甲基]-戊-3-醇盐酸盐(74a)(137mg,93%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.69(2H,s)3.59(2H,t,J=7.3Hz)3.02(3H,s)3.02(3H,s)1.76(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.61-1.53(4H,m)1.03(3H,t,J=7.4Hz)0.94(6H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):363 $[\text{M}+\text{H}]^+$;MP:219-221 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0682] 比较实例40:3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(75)以及对应的盐酸盐(75a)



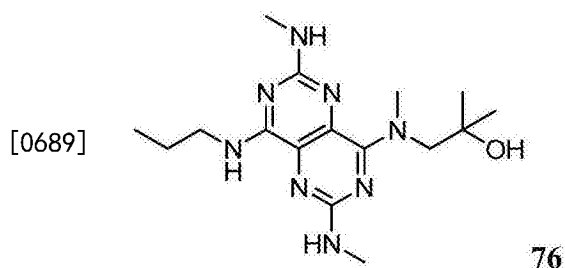
[0684] (a) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(75)

[0685] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(263mg,1.00mmol)与3-氨基-丙烷-1,2-二醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc(4:1)作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出纯3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(75)(175mg,52%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.86(1H,br s)6.52(1H,br s)4.66(1H,br s)4.63-4.53(1H,m)3.98-3.81(3H,m)3.72-3.65(2H,m)3.61(1H,dd,J=11.7,4.0Hz)3.56(1H,dd,J=11.7,4.5Hz)3.51-3.42(2H,m)2.97(3H,d,J=5.1Hz)2.95(3H,J=5.1Hz)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):337[M+H]⁺。

[0686] (b) 3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇盐酸盐(75a)

[0687] 使用关于化合物6a所描述的程序,使3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(75)(165mg,0.49mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH(6/1)中反应,产生3-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1,2-二醇盐酸盐(75a)(135mg,74%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):3.97-3.89(1H,m)3.83(1H,dd,J=13.8,4.1Hz)3.59(2H,d,J=5.4Hz)3.63-3.51(3H,m)3.00(6H,s)1.74(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.01(3H,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):337[M+H]⁺;MP:166-167℃。

[0688] 实例41:1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76)以及对应的盐酸盐(76a)



[0690] (a) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76)

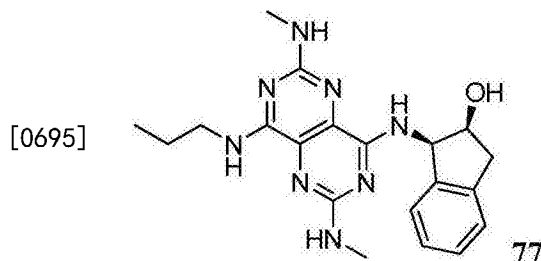
[0691] 使用先前描述程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(300mg,1.14mmol)与2-甲基-1-甲氨基-丙-2-醇反应,获得1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76)(235mg,59%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.79(1H,t,J=5.0Hz)4.62-4.49(2H,m)4.06(2H,s)3.49-3.39(2H,m)3.41(3H,s)2.98-2.92(6H,m)1.68(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.30(6H,s)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺。

[0692] (b) 1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(76a)

[0693] 使用关于化合物6a所描述的程序,使1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(76)(233mg,0.67mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生1-[(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲

基-丙-2-醇盐酸盐 (76a) (160mg, 62% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.71-3.63 (2H, br s) 3.60 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 3.29-3.22 (3H, br s) 3.02 (3H, s) 2.97 (3H, s) 1.74 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.41 (6H, s) 1.0 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 161-163 $^\circ\text{C}$ 。

[0694] 实例42: (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77) 以及对应的盐酸盐 (77a)



[0696] (a) (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77)

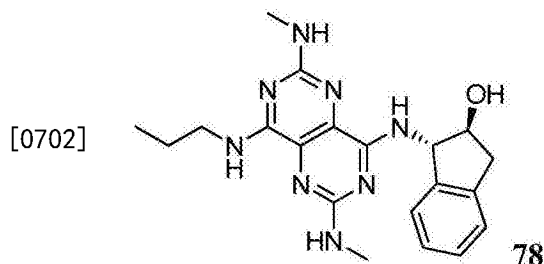
[0697] 使用关于化合物 (71) 所描述的程序, 使 2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (250mg, 0.95mmol) 与 (1R, 2S)-1-氨基-茚满-2-醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2) 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (96:4) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化, 给出 (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77) (180mg, 48% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.38-7.33 (1H, m) 7.33-7.27 (2H, m) 7.25-7.19 (1H, m) 7.04 (1H, br s) 6.61 (1H, br s) 5.60 (1H, dd, $J=7.4, 5.1\text{Hz}$) 4.87-4.54 (2H, m) 4.80 (1H, td, $J=5.1, 2.8\text{Hz}$) 3.53-3.43 (2H, m) 3.23 (1H, dd, $J=16.4, 5.3\text{Hz}$) 3.09 (1H, dd, $J=16.4, 2.8\text{Hz}$) 2.97 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.92 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.78-1.63 (2H, m) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0698] (b) (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (77a)

[0699] 使用在此在别处描述的程序, 使 (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (77) (145mg, 0.37mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (6/1) 中反应, 产生 (1R, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (77a) (155mg, 98% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 7.37-7.17 (4H, m) 5.83 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 4.76 (1H, td, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$) 3.61 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 3.24 (1H, dd, $J=16.6, 5.1\text{Hz}$) 3.06-2.91 (1H, m) 3.01 (3H, s) 2.99 (3H, s) 1.84-1.68 (2H, m) 1.03 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 281-283 $^\circ\text{C}$ 。

[0700] 使用在此描述的程序, 以及易于得到并且为本领域技术人员已知的变化, 制备以下嘧啶并[5,4-d]-嘧啶基-氨基环烷醇。

[0701] 实例43: (1S, 2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (78) 以及对应的盐酸盐 (78a)



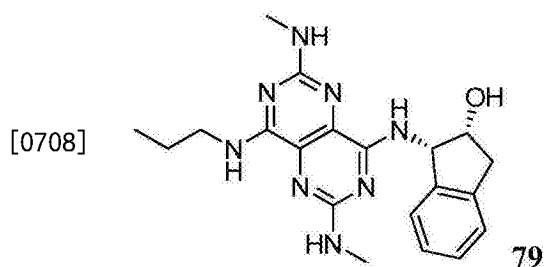
[0703] (a) (1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (78)

[0704] 使用关于化合物(71)所描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70) (250mg, 0.95mmol) 与(1S,2S)-1-氨基-茚满-2-醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CHCl₃到CHCl₃/MeOH (99:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(78) (140mg, 37%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.42-7.35 (1H, m) 7.35-7.27 (3H, m) 7.12 (1H, s) 6.55 (1H, s) 6.27 (1H, br s) 5.30 (1H, t, J=5.9Hz) 4.66 (2H, s) 4.58-4.47 (1H, m) 3.53-3.44 (2H, m) 3.37 (1H, dd, J=15.6, 7.9Hz) 3.05-2.92 (1H, m) 2.98 (3H, d, J=5.1Hz) 2.95 (3H, d, J=5.1Hz) 1.78-1.63 (2H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 395 [M+H]⁺。

[0705] (b) (1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (78a)

[0706] 使用关于化合物6a所描述的程序,使(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(78) (140mg, 0.35mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (6/1) 中反应,产生(1S,2S)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐(78a) (120mg, 80%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 7.32-7.25 (3H, m) 7.25-7.19 (1H, m) 5.67 (1H, d, J=5.5Hz) 4.63-4.54 (1H, m) 3.62 (2H, t, J=7.1Hz) 3.36 (1H, dd, J=15.9, 7.0Hz) 3.01 (3H, s) 3.00 (3H, s) 2.91 (1H, dd, J=15.9, 6.3Hz) 1.85-1.69 (2H, m) 1.03 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 395 [M+H]⁺; MP: 290-292°C。

[0707] 实例44: (1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(79) 以及对应的盐酸盐(79a)



[0709] (a) (1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(79)

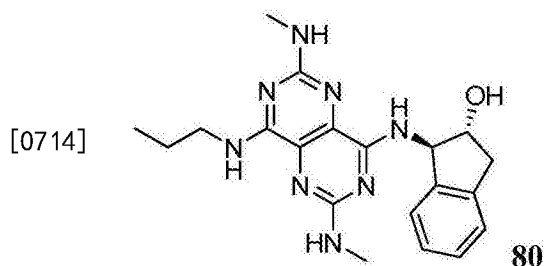
[0710] 使用如上所述程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70) (300mg, 1.14mmol) 与(1S,2R)-1-氨基-茚满-2-醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc (4:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出(1S,2R)-1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇(79) (380mg, 84%产率)。400MHz ¹H

NMR (CDCl₃, ppm) : 7.36-7.32 (1H, m) 7.32-7.20 (3H, m) 7.01 (1H, d, J=7.1Hz) 6.58-6.51 (1H, m) 5.59 (1H, dd, J=7.3, 5.3Hz) 4.80 (1H, td, J=5.2, 2.6Hz) 4.75-4.56 (2H, m) 3.54-3.40 (2H, m) 3.22 (1H, dd, J=16.4, 5.3Hz) 3.06 (1H, dd, J=16.4, 2.5Hz) 2.96 (3H, d, J=5.0Hz) 2.91 (3H, d, J=5.0Hz) 1.70 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 395 [M+H]⁺。

[0711] (b) (1S, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (79a)

[0712] 使用关于化合物6a所描述的程序,使(1S, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (79) (310mg, 0.35mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (1/1) 中反应,产生(1S, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (79a) (300mg, 88% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm) : 7.40-7.15 (4H, m) 5.87-5.75 (1H, m) 4.78-4.70 (1H, m) 3.68-3.50 (2H, m) 3.33-3.16 (1H, m) 3.10-2.85 (7H, m) 1.76 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.03 (3H, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 395 [M+H]⁺; MP: 286 °C (dec.)。

[0713] 实例45: (1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80) 以及对应的盐酸盐 (80a)



[0715] (a) (1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80)

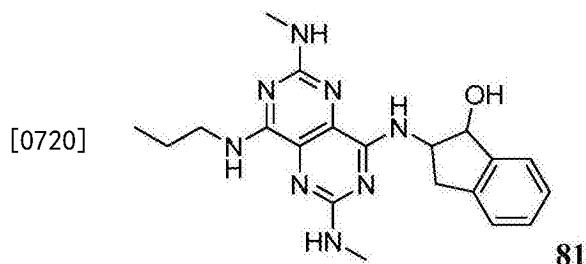
[0716] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (250mg, 0.95mmol) 与(1R, 2R) -1-氨基-茚满-2-醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOH (99:1) 到CH₂Cl₂/EtOH (9:1) 的梯度洗脱来纯化,获得(1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80) (144mg, 38% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) : 7.42-7.35 (1H, m) 7.35-7.26 (3H, m) 7.08 (1H, d, J=4.6Hz) 6.57-6.45 (1H, m) 6.28 (1H, s) 5.33-5.24 (1H, m) 4.71-4.58 (2H, m) 4.58-4.47 (1H, m) 3.53-3.43 (2H, m) 3.37 (1H, dd, J=15.7, 7.9Hz) 3.05-2.95 (1H, m) 2.98 (3H, d, J=5.1Hz) 2.95 (3H, d, J=5.1) 1.78-1.61 (2H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 395 [M+H]⁺。

[0717] (b) (1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (80a)

[0718] 使用关于化合物6a所描述的程序,使(1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇 (80) (130mg, 0.33mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生(1R, 2R) -1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (80a) (120mg, 84% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm) : 7.32-7.24 (3H, m) 7.24-7.16 (1H, m) 5.65 (1H, d, J=5.5Hz) 4.62-4.50 (1H, m) 3.61 (2H, t, J=7.0Hz) 3.35 (1H, dd, J=

16.0, 7.0Hz) 2.99 (3H, s) 2.98 (3H, s) 2.90 (1H, dd, $J=16.0, 6.4$ Hz) 1.84–1.68 (2H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz)。ESI-MS (m/z): 395 $[M+H]^+$ 。

[0719] 实例46: rac-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81) 以及对应的盐酸盐 (81a)



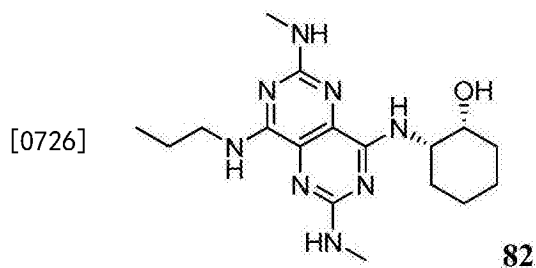
[0721] (a) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81)

[0722] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (220mg, 0.84mmol) 与2-氨基-茚满-1-醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 $CH_2Cl_2/EtOH$ (99:1) 到 $CH_2Cl_2/EtOH$ (9:1) 的梯度洗脱来纯化,获得 (2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81) (200mg, 61% 产率)。300MHz ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): 7.48–7.39 (1H, m) 7.34–7.20 (3H, m) 7.00–6.90 (1H, m) 6.85 (1H, br s) 6.53 (1H, t, $J=5.5$ Hz) 5.19 (1H, d, $J=6.7$ Hz) 4.72–4.55 (2H, m) 4.49–4.35 (1H, m) 3.56–3.40 (3H, m) 3.06 (1H, dd, $J=15.5, 10.2$ Hz) 2.98 (3H, d, $J=5.1$ Hz) 2.97 (3H, d, $J=5.1$ Hz) 1.78–1.63 (2H, m) 1.01 (3H, t, $J=7.4$ Hz)。ESI-MS (m/z): 395 $[M+H]^+$ 。

[0723] (b) 2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇盐酸盐 (81a)

[0724] 使用在此在别处描述的程序,使2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇 (81) (200mg, 0.51mmol) 与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-4-基氨基)-茚满-1-醇盐酸盐 (81a) (200mg, 91% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 7.44–7.37 (1H, m) 7.33–7.22 (3H, m) 5.26 (1H, d, $J=5.8$ Hz) 4.80–4.68 (1H, m) 3.60 (2H, t, $J=7.2$ Hz) 3.54 (1H, dd, $J=15.8, 7.9$ Hz) 3.02 (3H, s) 2.98 (3H, s) 2.92 (1H, dd, $J=15.8, 7.2$ Hz) 1.83–1.67 (2H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4$ Hz)。ESI-MS (m/z): 395 $[M+H]^+$; MP: 181–183°C。

[0725] 实例47: (1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (82) 以及对应的盐酸盐 (82a)



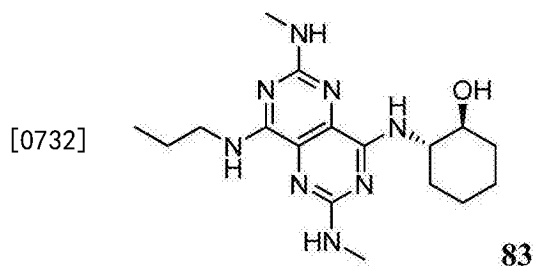
[0727] (a) (1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (82)

[0728] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(250mg,0.95mmol)与(1R,2S)-2-氨基环己醇盐酸盐反应,获得(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(82)(190mg,56%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.76(1H,d,J=6.7Hz)6.50(1H,t,J=5.2Hz)4.76-4.63(1H,m)4.58(1H,q,J=5.2Hz)4.25-4.16(1H,m)4.05-3.99(1H,m)3.50-3.41(2H,m)2.97(3H,d,J=5.2Hz)2.94(3H,d,J=5.2Hz)1.95-1.35(10H,m)0.99(3H,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$ 。

[0729] (b) (1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐(82a)

[0730] 使用关于化合物6a所描述的程序,使(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(82)(190mg,0.53mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生(1R,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐(82a)(165mg,79%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.28-4.21(1H,m)4.13-4.08(1H,m)3.58(2H,t,J=7.4Hz)3.01(3H,s)2.99(3H,s)1.93-1.58(8H,m)1.53-1.37(2H,m)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$;MP:249-251 $^\circ\text{C}$ 。

[0731] 实例48:(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83)以及对应环己醇盐酸盐(83a)



[0733] (a) (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83)

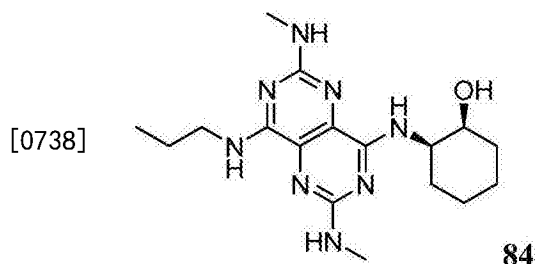
[0734] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇(70)(300mg,1.14mmol)与(1S,2S)-2-氨基环己醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (4:1)作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,给出(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83)(269mg,65%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.6-6.3(2H,br s)5.42(1H,s)4.7-4.4(2H,br s)3.84-3.66(1H,m)3.58-3.38(3H,m)3.06-2.85(6H,m)2.18-2.02(2H,m)1.84-1.62(2H,m)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.51-1.17(4H,m)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$ 。

[0735] (b) (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐(83a)

[0736] 使用关于化合物6a所描述的程序,使(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇(83)(230mg,0.64mmol)与2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生(1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐(83a)(215mg,85%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.15-4.00(1H,m)3.69-3.51(1H,m)3.59(2H,t,J=7.4Hz)3.02(3H,s)2.99(3H,s)2.20-2.03(2H,m)1.86-1.68(2H,m)1.75

(2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.49–1.29 (4H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 361 $[M+H]^+$; MP: 236–238°C。

[0737] 实例49: (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84) 以及对应的盐酸盐 (84a)



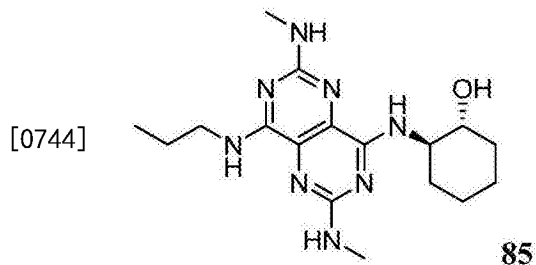
[0739] (a) (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84)

[0740] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (250mg, 0.95mmol) 与 (1S, 2R)-2-氨基环己醇盐酸盐反应,获得 (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84) (190mg, 63% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.75 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$) 6.50 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$) 4.72–4.62 (1H, m) 4.58 (1H, q, $J=5.2\text{Hz}$) 4.25 (1H, m) 4.06–3.98 (1H, m) 3.50–3.41 (2H, m) 2.96 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 2.94 (3H, d, $J=5.2$) 1.94–1.58 (8H, m) 1.57–1.36 (2H, m) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 361 $[M+H]^+$ 。

[0741] (b) (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐 (84a)

[0742] 使用关于化合物6a所描述的程序,使 (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (84) (215mg, 0.60mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚中反应,产生 (1S, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐 (84a) (180mg, 76% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.30–4.19 (1H, m) 4.13–4.06 (1H, m) 3.58 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 3.0 (3H, s) 2.99 (3H, s) 1.95–1.55 (8H, m) 1.54–1.34 (2H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 361 $[M+H]^+$; MP: 242–244°C。

[0743] 实例50: (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85) 以及对应的盐酸盐 (85a)



[0745] (a) (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85)

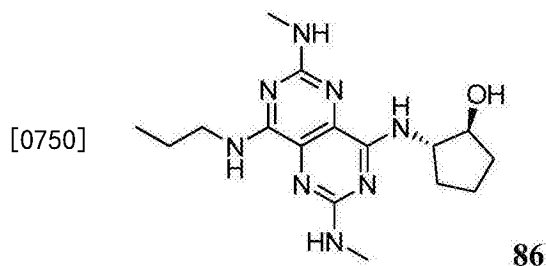
[0746] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (300mg, 1.14mmol) 与 (1R, 2R)-2-氨基环己醇反应。粗产物通过快速柱色谱、使用

CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc (4:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化, 给出 (1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85) (205mg, 55% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.59-6.40 (2H, m) 4.70-4.53 (2H, m) 3.82-3.71 (1H, m) 3.57-3.41 (3H, m) 2.98-2.91 (6H, m) 2.16-2.05 (2H, m) 1.82-1.72 (2H, m) 1.69 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.51-1.24 (4H, m) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺。

[0747] (b) (1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐 (85a)

[0748] 使用关于化合物6a所描述的程序, 使 (1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇 (85) (195mg, 0.54mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚中反应, 产生 (1R,2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环己醇盐酸盐 (85a) (200mg, 93% 产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.12-4.01 (1H, m) 3.67-3.54 (1H, m) 3.58 (2H, t, J=7.4Hz) 3.02 (3H, s) 2.99 (3H, s) 2.19-2.06 (2H, m) 1.84-1.70 (2H, m) 1.74 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.46-1.32 (4H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; MP: 212-213°C。

[0749] 实例51: (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86) 以及对应的盐酸盐 (86a)



[0751] (a) (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86)

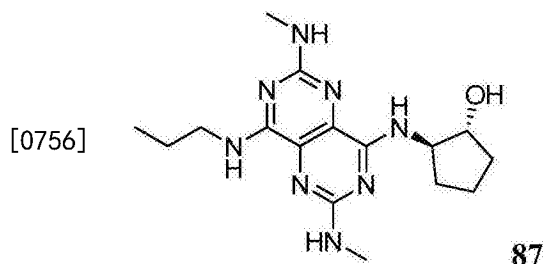
[0752] 使用先前程序, 使 2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (300mg, 1.14mmol) 与 (1S,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc (4:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化, 获得 (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86) (275mg, 73% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.68-6.59 (1H, m) 6.57-6.44 (1H, m) 6.2-6.0 (1H, br s) 4.75-4.47 (2H, m) 4.13-3.91 (2H, m) 3.53-3.40 (2H, m) 2.97 (3H, d, J=5.2Hz) 2.95 (3H, d, J=5.2Hz) 2.36-2.22 (1H, m) 2.20-2.04 (1H, m) 1.94-1.51 (4H, m) 1.69 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺。

[0753] (b) (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇盐酸盐 (86a)

[0754] 使用关于化合物6a所描述的程序, 使 (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (86) (235mg, 0.68mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (15/1) 中反应, 产生 (1S,2S)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇盐酸盐 (86a) (230mg, 88% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.38-4.26 (1H, m) 4.24-4.13 (1H, m) 3.60 (2H, t, J=7.4Hz) 3.03 (3H, s) 3.01 (3H, s) 2.37-2.22 (1H, m) 2.11-

1.97 (1H, m) 1.92-1.58 (4H, m) 1.75 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$; MP: 257-259°C。

[0755] 实例52: (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87) 以及对应的盐酸盐 (87a)



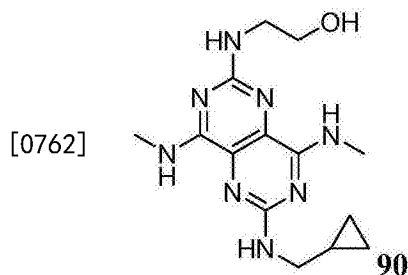
[0757] (a) (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87)

[0758] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-醇 (70) (300mg, 1.14mmol) 与 (1R, 2R)-2-氨基环戊醇盐酸盐反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 CH_2Cl_2 到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (4:1) 作为洗脱剂的梯度洗脱来纯化,获得 (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87) (210mg, 55% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.68-6.57 (1H, m) 6.55-6.43 (1H, m) 6.2-6.1 (1H, br s) 4.67-4.49 (2H, m) 4.12-3.91 (2H, m) 3.51-3.42 (2H, m) 2.96 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 2.95 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 2.36-2.22 (1H, m) 2.20-2.04 (1H, m) 1.94-1.51 (4H, m) 1.69 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$ 。

[0759] (b) (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇盐酸盐 (87a)

[0760] 使用关于化合物6a所描述的程序,使 (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇 (87) (235mg, 0.68mmol) 与 2M HCl/乙醚在乙醚/MeOH (15/1) 中反应,产生 (1R, 2R)-2-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-环戊醇盐酸盐 (87a) (160mg, 80% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.38-4.26 (1H, m) 4.24-4.13 (1H, m) 3.60 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 3.03 (3H, s) 3.00 (3H, s) 2.38-2.22 (1H, m) 2.11-1.97 (1H, m) 1.92-1.56 (4H, m) 1.75 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 347 $[M+H]^+$; MP: 255-257°C。

[0761] 实例53: 2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇 (90) 以及对应的盐酸盐 (90a)



[0763] (a) 2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺 (88)

[0764] 在0°C下,将2M甲胺/THF (42mL, 84.00mmol) 逐滴添加到2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,

4-d]嘧啶(1)(5.00g,18.52mmol)于THF(300mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌2h,然后将挥发物移除。将残余物悬浮在水(50mL)中并且将沉淀物过滤,用水(2×30mL)洗涤并且经固体无水P₂O₅干燥,给出2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(4.61g,96%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.90(2H,br s)3.16(6H,d,J=5.0Hz)。ESI-MS(m/z):259,261,263[M+H]⁺。

[0765] (b) 2-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(89)

[0766] 在100℃下、在闭合小瓶中将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(600mg,2.32mmol)以及2-氨基-乙醇(700μL,11.60mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,使挥发物蒸发,并且残余物从EtOAc/石油醚(1/1)结晶,给出2-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(89)(500mg,76%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.68-6.54(2H,m)5.36(1H,t,J=5.7Hz)3.87-3.82(2H,m)3.62(2H,dt,J=5.7,4.6Hz)3.46(1H,br s)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.04(3H,d,J=5.2Hz)。ESI-MS(m/z):284,286[M+H]⁺。

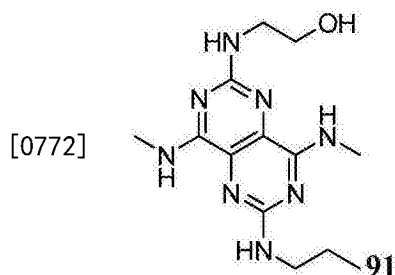
[0767] (c) 2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇(90)

[0768] 在125℃下、在闭合小瓶中将2-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(89)(250mg,0.81mmol)以及环丙基甲胺(176μL,3.53mmol)在正丁醇(4.0mL)中的混合物加热72h。将反应混合物冷却,并且添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)。所得悬浮液用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/i-PrOH(2/1)到PE/i-PrOH(1/1)的梯度洗脱来纯化,给出2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇(90)(159mg,57%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.62-6.54(1H,m)6.27-6.19(1H,m)5.10(1H,t,J=6.0Hz)4.84(1H,t,J=5.0Hz)4.56(1H,s)3.85-3.81(2H,m)3.60-3.55(2H,m)3.24(2H,dd,J=7.0,5.2Hz)3.06(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)1.14-1.03(1H,m)0.55-0.49(2H,m)0.26-0.22(2H,m)。ESI-MS(m/z):319[M+H]⁺。

[0769] (d) 2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇盐酸盐(90a)

[0770] 使用在此在别处描述的程序,2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇(90)(159mg,0.50mmol)用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚来处理,产生2-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-乙醇盐酸盐(90a)(177mg,87%产率)。300MHz ¹H NMR(D₂O,ppm):3.78(2H,t,J=5.5Hz)3.55(2H,t,J=5.5Hz)3.26(2H,d,J=7.0Hz)3.05(3H,s)3.01(3H,s)1.19-1.08(1H,m)0.62-0.53(2H,m)0.34-0.26(2H,m)。ESI-MS(m/z):319[M+H]⁺;MP:214-216℃。

[0771] 实例54:2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(91)以及对应的盐酸盐(91a)



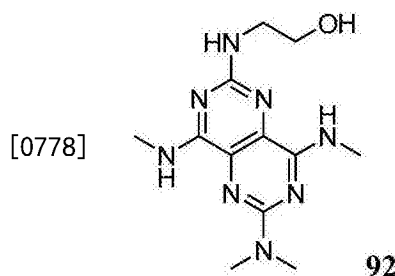
[0773] (a) 2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91)

[0774] 使用关于化合物 (90) 所描述的程序,使2-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (89) (250mg, 0.81mmol) 与丙胺在正丁醇中反应,获得2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91) (129mg, 48%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.64-6.54 (1H, m) 6.26-6.18 (1H, m) 5.09 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) 4.75-4.65 (1H, m) 4.64-4.48 (1H, br s) 3.85-3.81 (2H, m) 3.60-3.55 (2H, m) 3.38-3.32 (2H, m) 3.06 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 3.05 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 1.63 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0775] (b) 2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐 (91a)

[0776] 使用在此在别处描述的程序,将2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (91) (125mg, 0.41mmol) 用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚处理,产生2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐 (91a) (128mg, 92%产率)。300MHz ^1H NMR (D_2O , ppm): 3.78 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 3.55 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$) 3.35 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 3.05 (3H, s) 3.01 (3H, s) 1.64 (2H, 六重峰, $J=7.3\text{Hz}$) 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; MP: 224-226 $^\circ\text{C}$ 。

[0777] 实例55: 2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (92) 以及对应的盐酸盐 (92a)



[0779] (a) 2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (92)

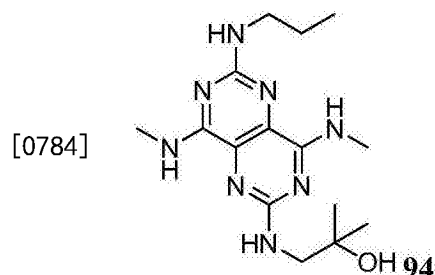
[0780] 在110 $^\circ\text{C}$ 下、在闭合小瓶中将2-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (89) (300mg, 1.06mmol) 以及二甲胺 (40%水溶液) (1.00mL) 在正丁醇 (3.0mL) 中的混合物加热18h。将反应混合物冷却,将沉淀物过滤,用水 (2 $\times$ 10mL) 洗涤并且经固体无水 P_2O_5 干燥,给出2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (92) (200mg, 65%产率)。300MHz ^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_6$, ppm): 6.68-6.51 (1H, m) 6.22-6.04 (1H, m) 5.06 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 4.75 (1H, s) 3.88-3.78 (2H, m) 3.62-3.51 (2H, m) 3.16 (6H, s) 3.08 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 3.07 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 293 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0781] (b) 2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸

盐 (92a)

[0782] 使用关于化合物6a所描述的程序,将2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇(92)(140mg,0.48mmol)用乙醚/MeOH(4/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生2-(6-二甲氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐(92a)(145mg,92%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.81-3.70 (2H, m) 3.68-3.55 (2H, m) 3.19 (6H, s) 3.15 (3H, s) 3.07 (3H, s)。ESI-MS (m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 264-266 $^\circ\text{C}$ 。

[0783] 实例56: 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94)以及对应的盐酸盐(94a)



[0785] (a) 6-氯基- N^4, N^8 -二甲基- N^2 -丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(93)

[0786] 在90 $^\circ\text{C}$ 下,将2,6-二氯- N, N' -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(4.00g, 15.44mmol)以及丙胺(5.1mL, 61.75mmol)在正丁醇(40mL)中的混合物加热20h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(200mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$)来萃取。合并的有机萃取物用水(200mL),然后用盐水溶液(200mL)来洗涤,最后经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除,给出6-氯基- N^4, N^8 -二甲基- N^2 -丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(93)(4.32g, 99%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.72 (1H, br s) 6.49 (1H, brs) 4.97 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$) 3.42-3.35 (2H, m) 3.14 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.69-1.59 (2H, m) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 282, 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0787] (b) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94)

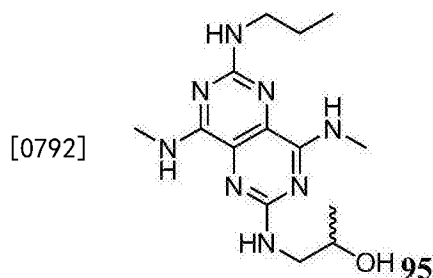
[0788] 在125 $^\circ\text{C}$ 下、在闭合小瓶中将6-氯基- N^4, N^8 -二甲基- N^2 -丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(93)(253mg, 0.90mmol)以及1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(340 μL , 3.60mmol)在正丁醇(4.0mL)中的混合物加热48h。添加第二部分1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(340 μL , 3.60mmol)并且将混合物加热100h。将反应混合物冷却,并且添加饱和 NaHCO_3 溶液(20mL)。所得悬浮液用EtOAc ($3 \times 30\text{mL}$)来萃取。合并的有机萃取物用盐水(50mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (1/1)到PE/EtOAc (1/99)的梯度洗脱来纯化,给出1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(94)(263mg, 87%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.65-6.53 (1H, m) 6.19-6.11 (1H, m) 5.33 (1H, br s) 5.09 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$) 4.69 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$) 3.43-3.31 (2H, m) 3.39 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 3.06 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.62 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.27-1.24 (6H, m) 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0789] (c) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(94a)

[0790] 使用先前程序,将1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-

2-甲基-丙-2-醇 (94) (207mg, 0.62mmol) 用二氯甲烷中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (94a) (200mg, 87% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 3.52 (2H, s) 3.46 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$) 3.15 (3H, s) 3.13 (3H, s) 1.69 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.27 (6H, s) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 191-193°C。

[0791] 实例 57: 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95) 以及对应的盐酸盐 (95a)



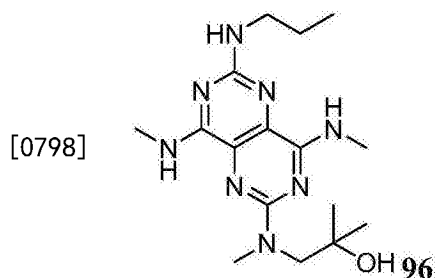
[0793] (a) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95)

[0794] 使用关于化合物 (94) 所描述的程序, 使 6-氯基- N^4, N^8 -二甲基- N^2 -丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (93) (200mg, 0.71mmol) 与 1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应, 获得 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95) (110mg, 48% 产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.57 (1H, s) 6.18 (1H, s) 5.10-4.90 (2H, m) 4.75-4.61 (1H, m) 4.08-3.99 (1H, m) 3.50 (1H, ddd, $J=14.4, 6.3, 2.3\text{Hz}$) 3.41-3.30 (3H, m) 3.07 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.05 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 1.68-1.56 (2H, m) 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0795] (b) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (95a)

[0796] 使用在此在别处描述的程序, 将 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (95) (105mg, 0.33mmol) 用二氯甲烷中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (95a) (110mg, 94% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.03-3.93 (1H, m) 3.53 (1H, dd, $J=13.7, 4.6\text{Hz}$) 3.48-3.37 (3H, m) 3.13 (3H, s) 3.11 (3H, s) 1.74-1.63 (2H, m) 1.23 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 217-219°C。

[0797] 实例 58: 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (96) 以及对应的盐酸盐 (96a)



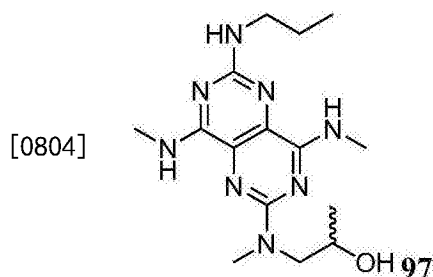
[0799] (a) 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙基氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (96)

[0800] 在125℃下、在闭合小瓶中将6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(93)(285mg,1.01mmol)以及2-甲基-1-甲氨基-丙-2-醇(238μL,2.02mmol)在正丁醇(4.0mL)中的混合物加热120h。将反应混合物冷却,并且添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)。所得悬浮液用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤,然后经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/99)的梯度洗脱来纯化,给出1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(96)(250mg,71%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.8-6.5(1H,br s)6.55(1H,s)6.27(1H,s)4.70-4.63(1H,m)3.56(2H,s)3.38-3.31(2H,m)3.22(3H,s)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.07(3H,d,J=5.2Hz)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.27(6H,s)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺。

[0801] (b) 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(96a)

[0802] 使用关于化合物6a所描述的程序,将1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(96)(182mg,0.52mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(96a)(191mg,95%产率)。400MHz ¹H NMR:(CD₃OD,ppm)3.74(2H,s)3.46(2H,t,J=7.4Hz)3.30(3H,s)3.15(3H,s)3.09(3H,s)1.70(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.25(6H,s)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺;MP:213-215℃。

[0803] 实例59:1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97)以及对应的盐酸盐(97a)



[0805] (a) 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97)

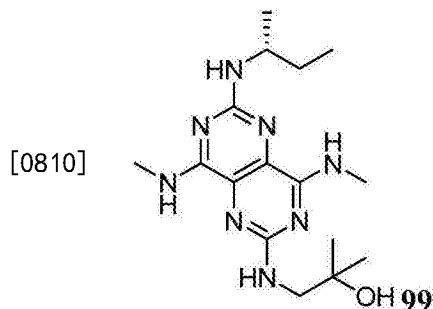
[0806] 使用关于化合物(94)所描述的程序,使6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(93)(280mg,0.99mmol)与1-甲氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97)(215mg,64%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.54(1H,br s)6.29(1H,br s)5.65(1H,br s)4.66(1H,s)4.18-4.07(1H,m)3.74(1H,dd,J=14.7,7.4Hz)3.47(1H,d,J=14.7Hz)3.41-3.30(2H,m)3.21(3H,s)3.11-3.01(6H,m)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.23(3H,d,J=6.1Hz)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):349[M+H]⁺。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺。

[0807] (b) 1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(97a)

[0808] 使用关于化合物6a所描述的程序,将1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(97)(175mg,0.52mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处

理,产生1-[(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(97a) (159mg,82%产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.17-4.07 (1H, m) 3.64 (2H, s) 3.46 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$) 3.25 (3H, s) 3.16 (3H, s) 3.07 (3H, s) 1.70 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.20 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$) 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 236-237 $^\circ\text{C}$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{ClN}_8\text{O}$ 的分析计算值:C, 48.58; H, 7.34; N, 30.21。实验值:C, 48.47; H, 7.33; N, 30.22。

[0809] 实例60: 1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99)以及对应的盐酸盐(99a)



[0811] (a) (R)- N^2 -仲丁基-6-氯基- N^4 , N^8 -二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(98)

[0812] 在80 $^\circ\text{C}$ 下,将2,6-二氯- N , N' -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88) (350mg, 1.35mmol)、(R)-(-)-仲丁胺(216 μL , 2.16mmol)以及 N -二异丙基乙胺(234 μL , 1.35mmol)在正丁醇(5mL)中的混合物加热72h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc (3 $\times$ 20mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL),然后用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (9/1)到PE/EtOAc (2/1)的梯度洗脱来纯化,给出(R)- N^2 -仲丁基-6-氯基- N^4 , N^8 -二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(98) (330mg,83%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 6.77-6.63 (1H, m) 6.54-6.41 (1H, m) 4.79 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$) 4.09-3.94 (1H, m) 3.14 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.63-1.49 (2H, m) 1.21 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 296, 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0813] (b) 1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99)

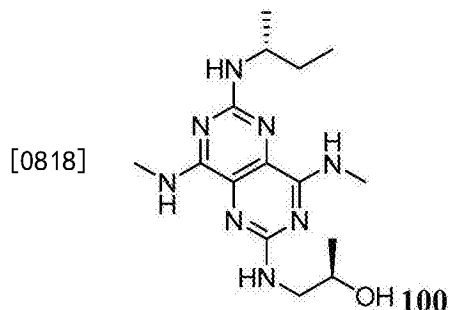
[0814] 使用关于化合物(94)所描述的程序,使(R)- N^2 -仲丁基-6-氯基- N^4 , N^8 -二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(98) (330mg, 1.12mmol)与1-氨基-2-甲基-丙-2-醇在正丁醇中反应,产生1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99) (160mg,41%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.62-6.49 (1H, m) 6.20-6.06 (1H, m) 5.6-5.2 (1H, br s) 5.07 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$) 4.52 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) 4.04-3.89 (1H, m) 3.39 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 3.06 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 1.66-1.43 (2H, m) 1.26 (6H, s) 1.19 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0815] (c) 1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(99a)

[0816] 使用关于化合物6a所描述的程序,将1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(99) (140mg, 0.40mmol)用乙醚中的2M HCl /乙醚来处理,产生1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(99a)

基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (99a) (145mg, 94% 产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.19–4.06 (1H, m) 3.51 (2H, s) 3.13 (3H, s) 3.12 (3H, s) 1.70–1.55 (2H, m) 1.26 (6H, s) 1.25 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$) 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 174–176°C。

[0817] 实例61: (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100) 以及对应的盐酸盐 (100a)



[0819] (a) (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100)

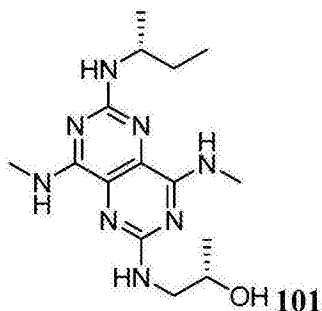
[0820] 使用在此在别处描述的程序,使 (R)- N^2 -仲丁基-6-氯基- N^4, N^8 -二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (98) (168mg, 0.57mmol) 与 (R)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得 (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100) (109mg, 67% 产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.61–6.51 (1H, m) 6.24–6.14 (1H, m) 5.07 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) 4.54 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$) 4.09–3.90 (2H, m) 3.49 (1H, ddd, $J=14.4, 6.3, 2.5\text{Hz}$) 3.35 (1H, ddd, $J=14.4, 6.9, 6.2\text{Hz}$) 3.06 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.69–1.46 (2H, m) 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 1.19 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 0.95 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0821] (b) (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (100a)

[0822] 使用关于化合物6a所描述的程序, (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100) (109mg, 0.33mmol) 用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生 (R)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (100a) (95mg, 78% 产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 4.17–4.06 (1H, m) 4.02–3.93 (1H, m) 3.51 (1H, dd, $J=13.7, 4.5\text{Hz}$) 3.40 (1H, dd, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$) 3.12 (3H, s) 3.10 (3H, s) 1.62 (2H, 五重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.25 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 0.98 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 186–188°C。

[0823] 实例62: (S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (101) 以及对应的盐酸盐 (101a)

[0824]



[0825] (a) (S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (101)

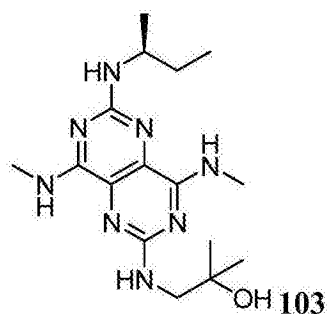
[0826] 使用在此在别处描述的程序,使(S)-N²-仲丁基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(98)(168mg,0.57mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(101)(100mg,52%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.61-6.51(1H,m)6.24-6.14(1H,m)5.07(1H,t,J=5.8Hz)4.54(1H,d,J=8.3Hz)4.09-3.90(2H,m)3.49(1H,ddd,J=14.4,6.3,2.5Hz)3.35(1H,ddd,J=14.4,6.9,6.2Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)1.69-1.46(2H,m)1.22(3H,d,J=6.3Hz)1.19(3H,d,J=6.5Hz)0.95(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺。

[0827] (b) (S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(101a)

[0828] 使用关于化合物6a所描述的程序,(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(101)(90mg,0.27mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[6-((R)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(101a)(85mg,85%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.16-4.06(1H,m)4.02-3.93(1H,m)3.51(1H,dd,J=13.7,4.6Hz)3.40(1H,dd,J=13.7,6.9Hz)3.12(3H,s)3.10(3H,s)1.62(2H,五重峰,J=7.4Hz)1.25(3H,d,J=6.6Hz)1.22(3H,d,J=6.3Hz)0.98(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺;MP:167-169°C。

[0829] 实例63:1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103)以及对应的盐酸盐(103a)

[0830]



[0831] (a) (S)-N²-仲丁基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(102)

[0832] 使用在此在别处描述的程序,2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(350mg,1.35mmol)与(S)-(+)-仲丁胺在正丁醇中反应,获得(S)-N²-仲丁基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(102)(250mg,63%产率)。300MHz ¹H NMR

(CDCl₃, ppm) : 6.77-6.63 (1H, m) 6.54-6.41 (1H, m) 4.79 (1H, d, J=8.2Hz) 4.09-3.94 (1H, m) 3.14 (3H, d, J=5.1Hz) 3.04 (3H, d, J=5.1Hz) 1.65-1.49 (2H, m) 1.21 (3H, d, J=6.5Hz) 0.96 (3H, t, J=7.5Hz)。ESI-MS (m/z) : 296, 298 [M+H]⁺。

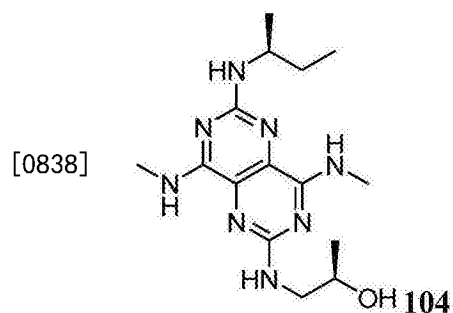
[0833] (b) 1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103)

[0834] 使用在此在别处描述的程序,使(S)-N²-仲丁基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(102)(250mg,0.85mmol)与1-氨基-2-甲基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103)(180mg,61%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) : 6.62-6.49 (1H, m) 6.20-6.06 (1H, m) 5.41 (1H, s) 5.06 (1H, t, J=6.3Hz) 4.51 (1H, d, J=8.3Hz) 4.04-3.89 (1H, m) 3.39 (2H, d, J=6.3Hz) 3.07 (3H, d, J=5.2Hz) 3.04 (3H, d, J=5.2Hz) 1.66-1.43 (2H, m) 1.26 (6H, s) 1.19 (3H, d, J=6.5Hz) 0.96 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 349 [M+H]⁺。

[0835] (c) 1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(103a)

[0836] 使用关于化合物6a所描述的程序,将1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(103)(140mg,0.40mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(103a)(140mg,91%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm) : 4.19-4.06 (1H, m) 3.50 (2H, s) 3.12 (3H, s) 3.11 (3H, s) 1.70-1.55 (2H, m) 1.26 (6H, s) 1.25 (3H, d, J=6.5Hz) 0.98 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 349 [M+H]⁺; MP: 182-184°C。

[0837] 实例64: (R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104)以及对应的盐酸盐(104a)



[0839] (a) (R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104)

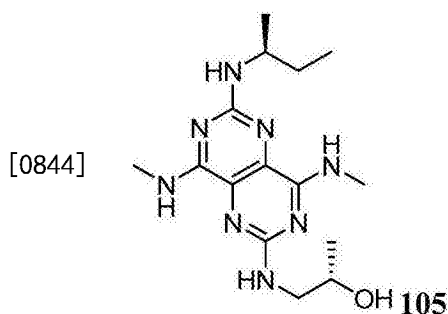
[0840] 使用在此在别处描述的程序,使(S)-N²-仲丁基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(102)(185mg,0.63mmol)与(R)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104)(95mg,45%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) : 6.56 (1H, s) 6.18 (1H, s) 5.20-4.85 (2H, m) 4.63-4.42 (1H, m) 4.10-3.90 (2H, m) 3.50 (1H, ddd, J=14.4, 6.3, 2.5Hz) 3.35 (1H, ddd, J=14.4, 6.9, 6.2Hz) 3.09-3.02 (6H, m) 1.67-1.48 (2H, m) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz) 1.20 (3H, d, J=6.5Hz) 0.96 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z) : 335 [M+H]⁺。

[0841] (b) (R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-

丙-2-醇盐酸盐 (104a)

[0842] 使用关于化合物6a所描述的程序,将(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(104)(95mg,0.28mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(104a)(70mg,66%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD , ppm): 4.20-4.06 (1H, m) 4.05-3.92 (1H, m) 3.53 (1H, dd, $J=13.7, 4.6\text{Hz}$) 3.41 (1H, dd, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$) 3.13 (3H, s) 3.12 (3H, s) 1.69-1.56 (2H, m) 1.26 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 1.23 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0843] 实例65: (S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105)以及对应的盐酸盐(105a)



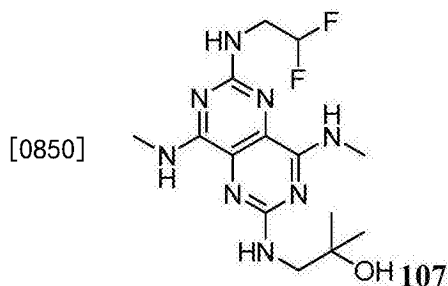
[0845] (a) (S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105)

[0846] 使用在此在别处描述的程序,使(S)- N^2 -仲丁基-6-氯基- N^4, N^8 -二甲基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(102)(185mg,0.63mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,提供(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105)(110mg,52%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 6.56 (1H, s) 6.18 (1H, s) 5.16-4.90 (2H, m) 4.60-4.45 (1H, m) 4.10-3.90 (2H, m) 3.50 (1H, ddd, $J=14.4, 6.3, 2.5\text{Hz}$) 3.35 (1H, ddd, $J=14.4, 6.9, 6.2\text{Hz}$) 3.06 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 3.05 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$) 1.66-1.45 (2H, m) 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 1.19 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$) 0.96 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0847] (b) (S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(105a)

[0848] 使用关于化合物6a所描述的程序,将(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(105)(110mg,0.33mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[6-((S)-仲丁氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(105a)(85mg,69%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD , ppm): 4.20-4.08 (1H, m) 4.05-3.91 (1H, m) 3.54 (1H, dd, $J=13.7, 4.6\text{Hz}$) 3.41 (1H, dd, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$) 3.14 (3H, s) 3.12 (3H, s) 1.69-1.56 (2H, m) 1.26 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$) 1.23 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 335 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; MP: 178-180 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0849] 实例66: 1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇(107)以及对应的盐酸盐(107a)



[0851] (a) 6-氯基-N²-(2,2-二氟-乙基)-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (106)

[0852] 在100℃下、在闭合小瓶中将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺 (88) (250mg, 0.96mmol) 以及2,2-二氟-乙胺 (157mg, 1.93mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液 (20mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3 × 30mL) 来萃取。合并的有机萃取物经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将挥发物移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (9/1) 到PE/EtOAc (1/2) 的梯度洗脱来纯化,给出6-氯基-N²-(2,2-二氟-乙基)-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (106) (105mg, 36%产率)。ESI-MS (m/z): 304, 306 [M+H]⁺。

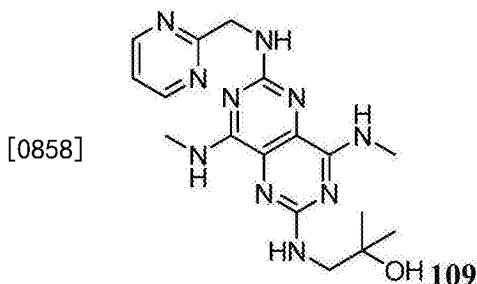
[0853] (b) 1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (107)

[0854] 在125℃下、在闭合小瓶中将6-氯基-N²-(2,2-二氟-乙基)-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (106) (105mg, 0.35mmol) 以及1-氨基-2-甲基-丙-2-醇 (340μL, 3.60mmol) 在正丁醇 (4.0mL) 中的混合物加热48h。将反应混合物冷却,并且添加饱和NaHCO₃溶液 (20mL)。所得悬浮液用EtOAc (3 × 30mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液 (50mL) 来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (9/1) 到PE/EtOAc (1/99) 的梯度洗脱来纯化,给出1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (107) (95mg, 76%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.54-6.43 (1H, m) 6.30-6.20 (1H, m) 5.97 (1H, tt, J=57.0, 4.5Hz) 5.12 (1H, t, J=6.4Hz) 4.88 (1H, t, J=6.4Hz) 3.86-3.71 (2H, m) 3.41 (2H, d, J=6.4Hz) 3.07 (3H, d, J=5.2Hz) 3.05 (3H, d, J=5.2Hz) 1.27 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺。

[0855] (c) 1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (107a)

[0856] 使用在此在别处描述的程序,将1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (107) (95mg, 0.27mmol) 用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-[6-(2,2-二氟-乙氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (107a) (90mg, 85%产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 6.02 (1H, tt, J=57.0, 4.2Hz) 3.84 (2H, dd, J=14.7, 4.2Hz) 3.52 (2H, s) 3.16 (3H, s) 3.09 (3H, s) 1.28 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 357 [M+H]⁺; MP: 223-225℃。

[0857] 实例67: 1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇 (109) 以及对应的盐酸盐 (109a)



[0859] (a) 6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-嘧啶-2-基甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺
(109)

[0860] 在90℃下,将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(259mg, 1.00mmol)、嘧啶-2-基甲胺盐酸盐(218mg, 1.50mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(435μL, 2.50mmol)在正丁醇(3mL)中的混合物加热72h。将反应混合物冷却,将沉淀物过滤,用水(2×10mL)洗涤并且经P₂O₅干燥,提供6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-嘧啶-2-基甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(108)(260mg, 79%产率)。300MHz ¹H NMR (DMSO-d₆+TFA, ppm): 8.76 (2H, d, J=4.8Hz) 7.92 (1H, q, J=4.9Hz) 7.77 (1H, q, J=4.9Hz) 7.38 (1H, t, J=4.8Hz) 7.02 (1H, brs) 4.83 (2H, s) 2.91 (3H, d, J=4.9Hz) 2.90-2.80 (3H, m)。ESI-MS (m/z): 332, 334 [M+H]⁺。

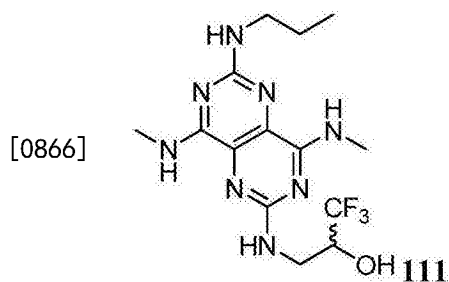
[0861] (b) 1-[4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-丙-2-醇 (109)

[0862] 在115℃下,将6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-嘧啶-2-基甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(108)(125mg,0.38mmol)以及1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(180μL,1.90mmol)于DMSO(1.5mL)中的混合物加热48h。冷却之后,将反应混合物冷却并且添加水(20mL)。所得悬浮液用CH₂Cl₂(3×15mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(20mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOAc(4/1)的梯度洗脱来纯化,给出1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(109)(70mg,48%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):8.72(2H,d,J=4.9Hz)7.18(1H,t,J=4.9Hz)6.60(1H,br s)6.17(1H,br s)5.95-5.77(1H,m)5.34(1H,br s)5.09(1H,br s)4.87(2H,d,J=5.2Hz)3.39(2H,d,J=6.2Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.26(6H,s)。ESI-MS(m/z):385[M+H]⁺。

[0863] (c) 1-[4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐 (109a)

[0864] 使用在此在别处描述的程序,将1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇(109)(65mg,0.17mmol)用乙醚/MeOH(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-{4,8-双-甲氨基-6-[(嘧啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基}-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(109a)(63mg,88%产率)。400MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 8.80 (2H, d, $J=5.0\text{Hz}$) 7.44 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$) 4.87 (2H, s) 3.50 (2H, s) 3.13 (3H, s) 3.00 (3H, s) 1.27 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 159-160°C。

[0865] 实例68:3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111)以及对应的盐酸盐(111a)



[0867] (a) 3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(110)

[0868] 在90℃下,将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg, 0.96mmol)、3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇(249mg, 1.93mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(166μL, 0.96mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,给出3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(110)(151mg, 45%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.75(1H, q, J=5.2Hz) 6.45(1H, s) 5.90(1H, br s) 5.39-5.29(1H, m) 4.25-4.17(1H, m) 3.83(1H, ddd, J=15.0, 6.8, 2.6Hz) 3.72(1H, ddd, J=15.0, 7.4, 6.0Hz) 3.15(3H, d, J=5.2Hz) 3.07(3H, d, J=5.2Hz)。ESI-MS(m/z): 352, 354[M+H]⁺。

[0869] (b) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111)

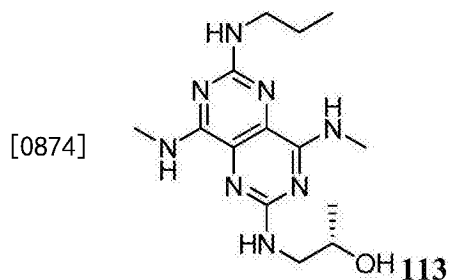
[0870] 在120℃下、在闭合小瓶中将正丁醇(4.0mL)中的3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(110)(151mg, 0.43mmol)以及丙胺(212μL, 2.58mmol)加热100h。冷却之后,将反应混合物冷却,并且添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)。所得悬浮液用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/9)的梯度洗脱来纯化,给出3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111)(150mg, 93%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.73-6.63(1H, m) 6.09-5.99(1H, m) 5.04(1H, t, J=5.3Hz) 4.73(1H, t, J=5.3Hz) 4.22-4.11(1H, m) 3.75-3.69(2H, m) 3.40-3.31(2H, m) 3.08(3H, d, J=5.3Hz) 3.06(3H, d, J=5.3Hz) 1.63(2H, 六重峰, J=7.4Hz) 0.99(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 375[M+H]⁺。

[0871] (c) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇盐酸盐(111)

[0872] 将3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇(111)(150mg, 0.40mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-1,1,1-三氟-丙-2-醇盐酸盐(111a)(110mg, 67%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD, ppm): 4.28-4.19(1H, m) 3.88(1H, dd, J=4.2, 14.3Hz) 3.56-3.49(1H, m) 3.46(2H, t, J=7.10Hz) 3.14(3H, s) 3.09(3H, s) 1.70(2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.01(3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 375[M+H]⁺; MP: 236-240℃。

[0873] 实例69: (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-

2-醇 (113) 以及对应的盐酸盐 (113a)



[0875] (a) (S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇 (112)

[0876] 在100℃下、在闭合小瓶中将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺 (88) (1.50, 5.79mmol) 以及 (S)-1-氨基-丙-2-醇 (869mg, 11.78mmol) 在正丁醇 (20mL) 中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液 (20mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×30mL) 来萃取。合并的有机萃取物经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将挥发物移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮 (5/1) 到PE/丙酮 (1/1) 的梯度洗脱来纯化,给出 (S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇 (112) (1.33g, 77% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.69–6.49 (2H, m) 5.35 (1H, t, J=6.0Hz) 4.05 (1H, dqd, J=7.2, 6.3, 2.8Hz) 3.77 (1H, br s) 3.56 (1H, ddd, J=14.2, 6.5, 2.8Hz) 3.38 (1H, ddd, J=14.2, 7.2, 6.0Hz) 3.13 (3H, d, J=5.2Hz) 3.05 (3H, d, J=5.2Hz) 1.24 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 298, 300 [M+H]⁺。

[0877] (b) (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (113)

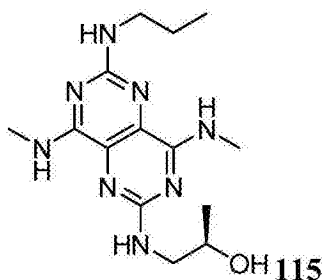
[0878] 如上所述,使 (S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇 (112) (213mg, 0.72mmol) 与丙胺在正丁醇中反应,提供 (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (113) (108mg, 47% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.63–6.52 (1H, m) 6.23–6.12 (1H, m) 5.04 (1H, br s) 5.04 (1H, t, J=5.3Hz) 4.69 (1H, t, J=5.3Hz) 4.09–3.96 (1H, m) 3.50 (1H, ddd, J=14.4, 6.3, 2.5Hz) 3.41–3.30 (3H, m) 3.07 (3H, d, J=5.3Hz) 3.05 (3H, d, J=5.3Hz) 1.63 (2H, 六重峰, J=7.4Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz) 0.99 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺。

[0879] (c) (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (113a)

[0880] 使用在此在别处描述的程序,将 (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (113) (108mg, 0.34mmol) 用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚来处理,产生 (S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (113a) (90mg, 75% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.03–3.89 (1H, m) 3.59–3.34 (4H, m) 3.21–2.93 (6H, m) 1.75–1.58 (2H, m) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz) 1.0 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺; MP: 218–220℃。

[0881] 实例70: (R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (115) 以及对应的盐酸盐 (115a)

[0882]



[0883] (a) (R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(114)

[0884] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg,0.96mmol)与(R)-1-氨基-丙-2-醇在1,4-二噁烷中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/2)的梯度洗脱来纯化,提供所需(R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(114)(224mg,78%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.69-6.49(2H,m)5.37-5.28(1H,m)4.11-4.00(1H,m)3.77(1H,br s)3.56(1H,ddd,J=14.2,6.5,2.8Hz)3.38(1H,ddd,J=14.2,7.2,6.0Hz)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)1.25(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):298,300[M+H] $^+$ 。

[0885] (b) (R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115)

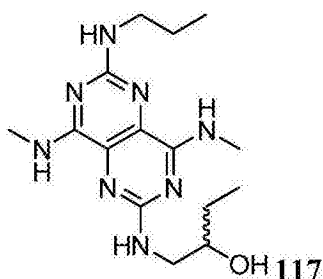
[0886] 使用在此在别处描述的程序,使(R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(114)(224mg,0.75mmol)与丙胺在正丁醇中反应,提供(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115)(88mg,37%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.57(1H,br s)6.18(1H,br s)5.04(1H,br s)4.96(1H,br s)4.68(1H,br s)4.08-4.0(1H,m)3.50(1H,ddd,J=14.3,6.2,2.4Hz)3.40-3.32(3H,m)3.07(3H,d,J=5.3Hz)3.05(3H,d,J=5.3Hz)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.23(3H,d,J=6.2Hz)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):321[M+H] $^+$ 。

[0887] (c) (R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(115a)

[0888] 使用在此在别处描述的程序,将(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(115)(69mg,0.22mmol)用二氯甲烷中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(115a)(75mg,97%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.02-3.93(1H,m)3.51(1H,dd,J=13.7,4.6Hz)3.47-3.40(2H,m)3.41(1H,dd,J=13.7,6.9Hz)3.13(3H,s)3.10(3H,s)1.68(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.22(3H,d,J=6.3Hz)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):321[M+H] $^+$;MP:215-217 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0889] 实例71:1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(117)以及对应的盐酸盐(117a)

[0890]



[0891] (a) 1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (116)

[0892] 如在此在别处描述,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88) (1.40, 5.40mmol) 与1-氨基丁-2-醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc (9/1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (1/2) 的梯度洗脱来纯化,提供1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (116) (1.48g, 88% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.67-6.50 (2H, m) 5.37-5.27 (1H, m) 3.81-3.71 (1H, m) 3.69 (1H, br s) 3.62 (1H, ddd, J=14.3, 6.5, 2.4Hz) 3.44-3.33 (1H, m) 3.13 (3H, d, J=5.2Hz) 3.05 (3H, d, J=5.2Hz) 1.63-1.50 (2H, m) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 312, 314 [M+H]⁺。

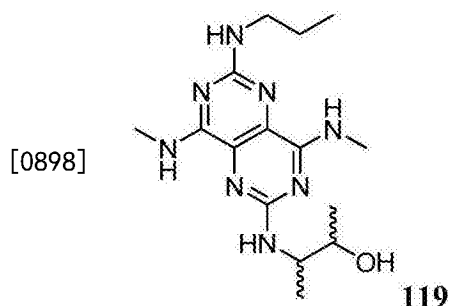
[0893] (b) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (117)

[0894] 如在此在别处描述,使1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (116) (325mg, 1.04mmol) 与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc (9/1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (1/2) 的梯度洗脱来纯化,提供1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (117) (230mg, 66% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.56 (1H, s) 6.18 (1H, s) 5.08-4.94 (1H, m) 4.94-4.81 (1H, m) 4.74-4.58 (1H, m) 3.79-3.68 (1H, m) 3.62-3.51 (1H, m) 3.43-3.30 (3H, m) 3.07 (3H, d, J=5.2Hz) 3.05 (3H, d, J=5.2Hz) 1.74-1.43 (4H, m) 0.99 (6H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺。

[0895] (c) 1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐 (117a)

[0896] 将1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (117) (220mg, 0.66mmol) 用乙醚/MeOH (10/1) 中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐 (117a) (190mg, 78% 产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 3.75-3.66 (1H, m) 3.59 (1H, dd, J=13.8, 4.0Hz) 3.48-3.40 (2H, m) 3.40 (1H, dd, J=13.8, 7.2Hz) 3.13 (3H, s) 3.11 (3H, s) 1.68 (2H, 六重峰, J=7.2Hz) 1.64-1.54 (1H, m) 1.54-1.43 (1H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺; MP: 189-190°C。

[0897] 实例72: 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (119) 以及对应的盐酸盐 (119a)



[0899] (a) 3-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丁-2-醇(118)

[0900] 在100℃下,将2,6-二氯-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)以及3-氨基-丁-2-醇(206mg,2.32mmol)在正丁醇(4mL)中的混合物加热120h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将挥发物移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/2)的梯度洗脱来纯化,提供3-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丁-2-醇(118)(251mg,69%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.67-6.53(2H,m)5.03(1H,d,J=8.3Hz)4.06-3.96(1H,m)3.80(1H,五重峰,J=6.2Hz)3.4-3.1(1H,br s)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.25(3H,d,J=6.2Hz)1.24(3H,d,J=6.6Hz)。ESI-MS(m/z):312,314[M+H]⁺。

[0901] (b) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119)

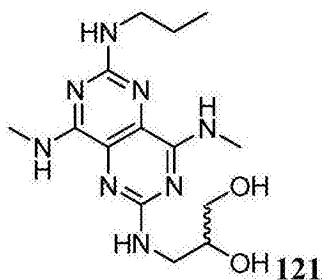
[0902] 如在此在别处描述,使3-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丁-2-醇(118)(251mg,0.81mmol)与丙胺在正丁醇中反应,提供3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119)(80mg,30%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.54(1H,q,J=5.2Hz)6.24(1H,q,J=5.2Hz)4.75-4.60(2H,m)4.42(1H,br s)3.88(1H,六重峰,J=7.1Hz)3.73(1H,五重峰,J=6.4Hz)3.40-3.31(2H,m)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)1.62(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.25-1.20(6H,m)0.98(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺。

[0903] (c) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(119a)

[0904] 将3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(119)(80mg,0.24mmol)用乙醚/EtOH(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(119a)(85mg,96%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.21-4.13(1H,m)3.88-3.82(1H,m)3.49-3.44(2H,m)3.15(3H,s)3.14(3H,s)1.69(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.26(3H,d,J=6.8Hz)1.20(3H,d,J=6.4Hz)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺;MP:179-181℃。

[0905] 比较实例73:3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(121)以及对应的盐酸盐(121a)

[0906]



[0907] (a) 3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇 (120)

[0908] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与3-氨基丙烷-1,2-二醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(9/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/2)的梯度洗脱来纯化,提供3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(120)(260mg,71%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.67(1H,br s)6.50(1H,br s)5.34-5.25(1H,m)3.95-3.88(1H,m)3.66(2H,d,J=5.0Hz)3.65-3.60(2H,m)3.15(3H,d,J=5.2Hz)3.06(3H,d,J=5.2Hz)。ESI-MS(m/z):314,316[M+H]⁺。

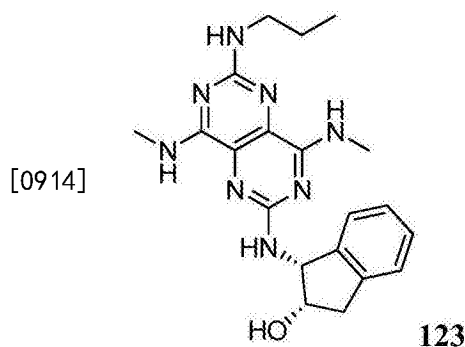
[0909] (b) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(121)

[0910] 如在此在别处描述,使3-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(120)(260mg,0.83mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(9/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/2)的梯度洗脱来纯化,提供3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(121)(119mg,43%产率)。400MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.65(1H,br s)6.13(1H,br s)5.02(1H,t,J=6.4Hz)4.78-4.67(1H,m)3.89-3.83(1H,m)3.66(1H,dd,J=11.3,4.9Hz)3.61(1H,dd,J=11.3,5.0Hz)3.61-3.56(2H,m)3.39-3.31(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):337[M+H]⁺。

[0911] (c) 3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇盐酸盐(121a)

[0912] 将3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇(121)(115mg,0.34mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生3-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙烷-1,2-二醇盐酸盐(121a)(120mg,94%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):3.89-3.81(1H,m)3.66(1H,dd,J=14.0,4.5Hz)3.60-3.57(2H,m)3.47(1H,dd,J=14.0,6.8Hz)3.47-3.41(2H,m)3.12(3H,s)3.10(3H,s)1.68(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.01(3H,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):337[M+H]⁺;MP:232-234℃。

[0913] 实例74:(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(123)以及对应的盐酸盐(123a)



[0915] (a) (1R,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(122)

[0916] 在100℃下,将2,6-二氯-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg,0.96mmol)、(1R,2S)-1-氨基-茛满-2-醇(215mg,1.44mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(166μL,0.96mmol)在正丁醇(3mL)中的混合物加热72h。将反应混合物冷却,使沉淀物过滤,用水(2×10mL)洗涤并且经固体P₂O₅干燥,提供(1R,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(122)(260mg,73%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm): 7.38-7.32(1H,m) 7.32-7.18(3H,m) 6.72-6.56(2H,m) 5.58-5.45(2H,m) 4.81-4.73(1H,m) 3.23(1H,dd,J=16.5,5.3Hz) 3.14(3H,d,J=5.2Hz) 3.06(3H,d,J=5.1Hz) 3.04(1H,dd,J=16.5,2.5Hz) 2.56(1H,br s)。ESI-MS(m/z): 372,374[M+H]⁺。

[0917] (b) (1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(123)

[0918] 如在此在别处描述,使(1R,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(122)(250mg,0.67mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮(5/1)到PE/丙酮(1/1)的梯度洗脱来纯化,获得(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(123)(140mg,53%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm): 7.38-7.32(1H,m) 7.30-7.25(2H,m) 7.25-7.17(1H,m) 6.58(1H,br s) 6.36(1H,br s) 5.46(1H,ddd,J=7.0,5.1,0.8Hz) 5.14(1H,br s) 4.84-4.63(2H,m) 3.43-3.33(2H,m) 3.19(1H,dd,J=16.5,5.4Hz) 3.08-3.01(1H,m) 3.07(3H,d,J=5.1Hz) 3.06(3H,d,J=5.1Hz) 1.72-1.56(2H,m) 1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 395[M+H]⁺。

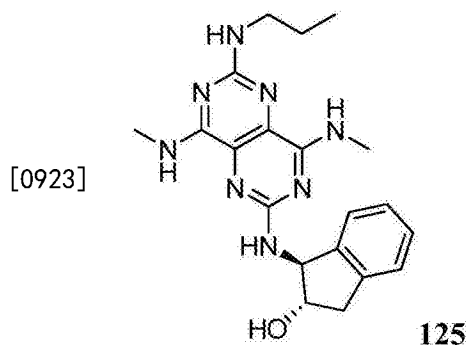
[0919] (c) (1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇盐酸盐(123a)

[0920] 将(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(123)(130mg,0.33mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1R,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇盐酸盐(123a)(110mg,77%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm): 7.33-7.26(2H,m) 7.26-7.16(2H,m) 5.68(1H,d,J=4.9Hz) 4.70(1H,td,J=5.0,1.5Hz) 3.48(2H,t,J=7.1Hz) 3.22(1H,dd,J=16.5,4.9Hz) 3.14(3H,s) 3.13(3H,s) 2.98(1H,d,J=16.5Hz) 1.78-1.63(2H,m) 1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 395[M+H]⁺。

[0921] 使用在此描述的程序,以及易于得到并且为本领域技术人员已知的变化,制备以下嘧啶并[5,4-d]嘧啶基-氨基环烷醇。

[0922] 实例75: (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇

基)-茚满-2-醇 (125) 以及对应的盐酸盐 (125a)



[0924] (a) (1S,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2,3-二氢-1H-茚满-2-醇 (124)

[0925] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺 (88) (250mg,0.96mmol) 与 (1S,2S)-1-氨基-茚满-2-醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc (3/1) 到PE/EtOAc (1/1) 的梯度洗脱来纯化,提供 (1S,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-茚满-2-醇 (124) (230mg,64%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.35-7.23 (4H, m) 6.74 (1H, s) 6.51 (1H, br s) 5.7-5.1 (1H, br s) 5.46 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$) 5.39-5.31 (1H, m) 4.55-4.45 (1H, m) 3.34 (1H, dd, $J=15.5, 7.7\text{Hz}$) 3.15 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.09 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 2.96 (1H, dd, $J=15.5, 8.7\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 372, 374 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

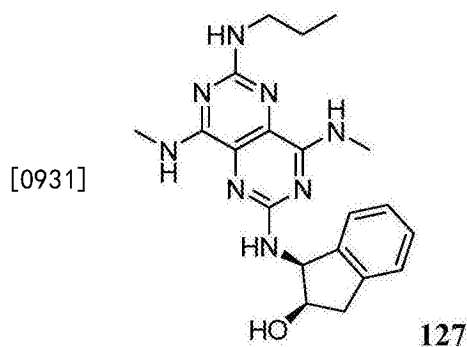
[0926] (b) (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (125)

[0927] 使用在此在别处描述的程序,使 (1S,2S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (124) (225mg,0.61mmol) 与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮 (5/1) 到PE/丙酮 (2/1) 的梯度洗脱来纯化,获得 (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (125) (125mg,52%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 7.38-7.31 (1H, m) 7.31-7.22 (3H, m) 6.78-6.60 (1H, m) 6.49-6.04 (2H, m) 5.31-5.19 (2H, m) 4.73 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 4.53-4.42 (1H, m) 4.42-3.27 (3H, m) 3.10 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.07 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 2.95 (1H, dd, $J=15.3, 8.9\text{Hz}$) 1.72-1.56 (2H, m) 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 395 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0928] (c) (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (125a)

[0929] 将 (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (125) (125mg,0.32mmol) 用2M HCl/乙醚来处理,产生 (1S,2S)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐 (125a) (115mg,84%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 7.28-7.14 (4H, m) 5.47 (1H, d, $J=5.9\text{Hz}$) 4.51-4.38 (1H, m) 3.47 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$) 3.35-3.23 (1H, m, overlapped with methanol) 3.14 (3H, s) 3.06 (3H, s) 2.86 (1H, dd, $J=15.6, 6.7\text{Hz}$) 1.79-1.61 (2H, m) 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 395 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0930] 实例76: (1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇 (127) 以及对应的盐酸盐 (127a)



[0932] (a) (1S,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(126)

[0933] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与(1S,2R)-1-氨基-茚满-2-醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1S,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(126)(300mg,70%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.37-7.31(1H,m)7.31-7.19(3H,m)6.73-6.55(2H,m)5.58-5.49(2H,m)4.83-4.73(1H,s)3.23(1H,dd,J=16.4,5.3Hz)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)3.04(1H,dd,J=16.4,2.2Hz)2.66(1H,br s)。ESI-MS(m/z):372,374[M+H]⁺。

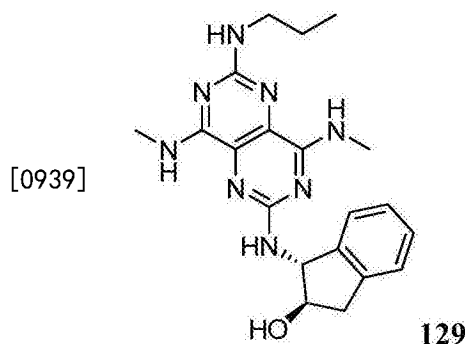
[0934] (b) (1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(127)

[0935] 使用在此在别处描述的程序,使(1S,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(126)(300mg,0.81mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,产生(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(127)(170mg,53%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.38-7.33(1H,m)7.30-7.18(3H,m)6.61-6.47(1H,m)6.39-6.27(1H,m)5.49-5.42(1H,m)5.10(1H,d,J=6.4Hz)4.80-4.65(1H,m)4.77(1H,td,J=5.2,3.3Hz)3.42-3.32(2H,m)3.19(1H,dd,J=16.4,5.4Hz)3.07(3H,d,J=5.1Hz)3.05(3H,d,J=5.0Hz)3.05(1H,dd,J=16.4,3.3Hz)1.64(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):395[M+H]⁺。

[0936] (c) (1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐(127a)

[0937] 将(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(146)(167mg,0.42mmol)用乙醚/MeOH(10/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1S,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇盐酸盐(127a)(130mg,71%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):7.35-7.15(4H,m)5.69(1H,d,J=4.2Hz)4.73-4.67(1H,m)3.47(2H,t,J=7.0Hz)3.22(1H,dd,J=16.5,4.7Hz)3.14(3H,s)3.12(3H,s)2.98(1H,d,J=16.5Hz)1.71(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.03(3H,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):395[M+H]⁺;MP:210-211℃。

[0938] 实例77:(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茚满-2-醇(129)以及对应的盐酸盐(129a)



[0940] (a) (1R,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(128)

[0941] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg,0.96mmol)与(1R,2R)-1-氨基-茛满-2-醇在正丁醇中反应,提供(1R,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(128)(230mg,64%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.35-7.23(4H,m)6.74(1H,s)6.50(1H,br s)5.6-5.1(1H,br s)5.46(1H,d,J=6.1Hz)5.39-5.31(1H,m)4.55-4.45(1H,m)3.34(1H,dd,J=15.6,7.7Hz)3.15(3H,d,J=5.2Hz)3.09(3H,d,J=5.2Hz)2.96(1H,dd,J=15.6,8.7Hz)。ESI-MS(m/z):372,374[M+H]⁺。

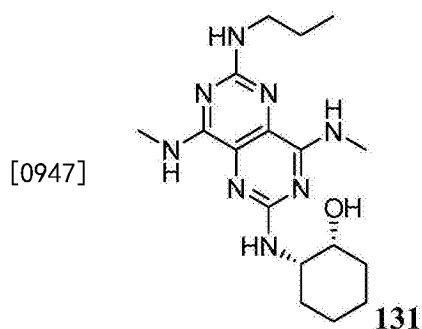
[0942] (b) (1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(129)

[0943] 使用在此在别处描述的程序,使(1R,2R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(128)(230mg,0.62mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮(5/1)到PE/丙酮(2/1)的梯度洗脱来纯化,获得(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(129)(120mg,49%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):7.40-7.32(1H,m)7.32-7.22(3H,m)6.74-6.59(1H,m)6.24(1H,brs)6.18-6.06(1H,m)5.31-5.25(1H,m)5.22(1H,d,J=5.9Hz)4.72(1H,t,J=5.5Hz)4.47(1H,ddd,J=9.0,7.7,6.8Hz)3.41-3.33(2H,m)3.33(1H,dd,J=15.5,7.7Hz)3.10(3H,d,J=5.1Hz)3.07(3H,d,J=5.1Hz)2.95(1H,dd,J=15.5,9.0Hz)1.72-1.57(2H,m)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):395[M+H]⁺。

[0944] (c) (1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇盐酸盐(129a)

[0945] (1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇(129)(115mg,0.29mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1R,2R)-1-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-茛满-2-醇盐酸盐(129a)(110mg,88%产率)。300MHz¹H NMR(CD₃OD,ppm):7.30-7.14(4H,m)5.47(1H,d,J=6.1Hz)4.50-4.37(1H,m)3.47(2H,t,J=7.1Hz)3.35-3.24(1H,m,与甲醇重叠)3.14(3H,s)3.07(3H,s)2.86(1H,dd,J=15.6,6.7Hz)1.79-1.62(2H,m)1.02(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):395[M+H]⁺。

[0946] 实例78: (1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131)以及对应的盐酸盐(131a)



[0948] (a) (1R,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(130)

[0949] 在110℃下,将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg,0.96mmol)、(1R,2S)-2-氨基环己醇盐酸盐(146mg,0.96mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(319μL,1.92mmol)在正丁醇(4mL)中的混合物加热100h。冷却之后,将反应混合物冷却,并且添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)。所得悬浮液用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用从PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/99)的梯度洗脱来纯化,提供(1R,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(130)(140mg,43%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.63-6.52(2H,m)5.20(1H,d,J=7.1Hz)4.19-4.08(1H,m)4.06-3.98(1H,m)3.3-3.0(1H,br s)3.14(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.84-1.57(6H,m)1.57-1.36(2H,m)。ESI-MS(m/z):338,340[M+H]⁺。

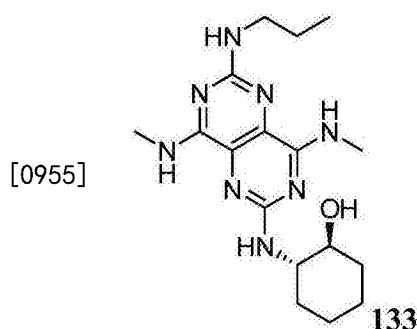
[0950] (b) (1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131)

[0951] 使用在此在别处描述的程序,使(1R,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(130)(140mg,0.41mmol)与丙胺在正丁醇中反应,获得(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(131)(121mg,81%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.60-6.50(1H,m)6.36-6.21(1H,m)4.90(1H,d,J=5.6Hz)4.76(1H,t,J=5.2Hz)4.17-4.09(1H,m)3.99-3.92(1H,m)3.39-3.30(2H,m)3.06(3H,d,J=5.2Hz)3.04(3H,d,J=5.2Hz)1.86-1.34(10H,m)0.98(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺。

[0952] (c) (1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(131a)

[0953] 将(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(130)(121mg,0.34mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1R,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(131a)(85mg,64%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.15-4.06(1H,m)4.03-3.97(1H,m)3.43(2H,t,J=7.4Hz)3.11(3H,s)3.11(3H,s)1.90-1.57(8H,m)1.53-1.36(2H,m)1.0(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺。

[0954] 实例79: (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133)以及对应的盐酸盐(133a)



[0956] (a) (1S,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(132)

[0957] 使用在此在别处描述的程序,使2,6-二氯- N^4,N^8 -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与(1S,2S)-2-氨基环己醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (99/1)到 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1S,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(132)(290mg,74%产率)。300MHz ^1H NMR($CDCl_3$,ppm):6.69-6.59(1H,m)6.57-6.47(1H,m)4.93(1H,d, $J=6.7$ Hz)4.76(1H,s)3.79-3.65(1H,m)3.52-3.41(1H,m)3.14(3H,d, $J=5.2$ Hz)3.06(3H,d, $J=5.1$ Hz)2.16-1.99(2H,m)1.82-1.70(2H,m)1.48-1.18(4H,m)。ESI-MS(m/z):338,340[M+H] $^+$ 。

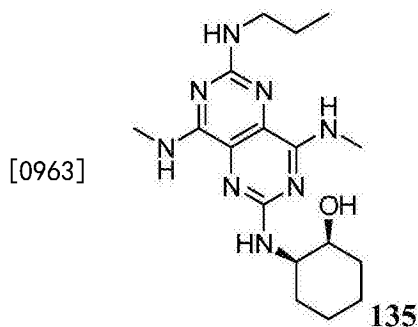
[0958] (b) (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133)

[0959] 使用在此在别处描述的程序,使(1S,2S)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(132)(290mg,0.86mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (99/1)到 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (1/4)的梯度洗脱来纯化,获得(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133)(180mg,58%产率)。300MHz ^1H NMR($CDCl_3$,ppm):6.66-6.49(1H,m)6.23-6.06(1H,m)5.89-5.69(1H,m)4.75-4.57(2H,m)3.69-3.55(1H,m)3.50-3.40(1H,m)3.39-3.30(2H,m)3.07(3H,d, $J=5.2$ Hz)3.05(3H,d, $J=5.2$ Hz)2.16-1.95(2H,m)1.81-1.68(2H,m)1.63(2H,六重峰, $J=7.4$ Hz)1.43-1.19(4H,m)0.99(3H,t, $J=7.4$ Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$ 。

[0960] (c) (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(133a)

[0961] 将(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(133)(142mg,0.39mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(133a)(135mg,86%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.89-3.75(1H,m)3.56-3.39(1H,m)3.44(2H,t, $J=7.4$ Hz)3.13(3H,s)3.12(3H,s)2.12-1.98(2H,m)1.84-1.72(2H,m)1.67(2H,六重峰, $J=7.4$ Hz)1.52-1.25(4H,m)1.00(3H,t, $J=7.4$ Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$;MP:163-165 $^{\circ}C$ 。

[0962] 实例80: (1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135)以及对应的盐酸盐(135a)



[0964] (a) (1S,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇 (134)

[0965] 使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(250mg,0.96mmol)与(1S,2R)-2-氨基环己醇盐酸盐在正丁醇中反应,提供(1S,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(134)(221mg,68%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm):6.64-6.50(2H,m)5.20(1H,d,J=7.3Hz)4.19-4.09(1H,m)4.05-3.98(1H,m)3.3-3.0(1H,br s)3.14(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.84-1.36(8H,m)。ESI-MS(m/z):338,340[M+H] $^+$ 。

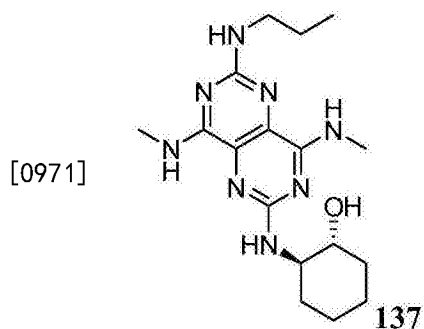
[0966] (b) (1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135)

[0967] 使(1S,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(134)(221mg,0.65mmol)与丙胺在正丁醇中反应,获得(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135)(155mg,66%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 , ppm):6.60-6.49(1H,m)6.28-6.16(1H,m)4.83(1H,d,J=6.0Hz)4.68(1H,t,J=6.0Hz)4.18-4.10(1H,m)3.99-3.93(1H,m)3.39-3.30(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)1.87-1.32(8H,m)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$ 。

[0968] (c) (1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(134a)

[0969] 将(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(135)(131mg,0.36mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1S,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(135a)(110mg,76%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD , ppm)4.19-4.09(1H,m)4.03-3.96(1H,m)3.47(2H,t,J=7.1Hz)3.15(6H,s)1.88-1.59(8H,m)1.53-1.37(2H,m)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H] $^+$ 。

[0970] 实例81:(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137)以及对应的盐酸盐(137a)



[0972] (a) (1R,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇 (136)

[0973] 使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与(1R,2R)-2-氨基环己醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1R,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(136)(225mg,58%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm):6.65(1H,s)6.53(1H,s)5.1-4.6(1H,br s)5.00-4.88(1H,m)3.80-3.62(1H,m)3.53-3.38(1H,m)3.14(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)2.17-1.98(2H,m)1.83-1.70(2H,m)1.45-1.18(4H,m)。ESI-MS(m/z):338,340[M+H]⁺。

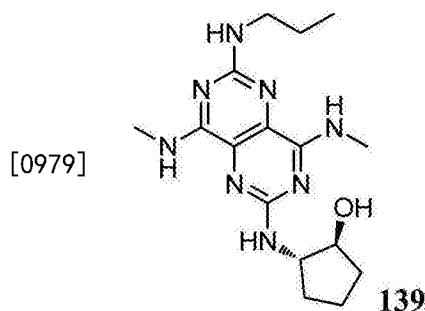
[0974] (b) (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137)

[0975] 使(1R,2R)-2-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)环己醇(136)(220mg,0.65mmol)与丙胺在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137)(165mg,70%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm):6.59(1H,br s)6.15(1H,br s)5.79(1H,br s)4.74-4.60(2H,m)3.69-3.55(1H,m)3.50-3.40(1H,m)3.39-3.30(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)2.16-1.95(2H,m)1.81-1.68(2H,m)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.47-1.19(4H,m)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺。

[0976] (c) (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(137a)

[0977] 将(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇(137)(160mg,0.44mmol)用乙醚/MeOH(20/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环己醇盐酸盐(137a)(140mg,79%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD, ppm):3.87-3.75(1H,m)3.53-3.37(1H,m)3.43(2H,t,J=7.4Hz)3.11(3H,s)3.10(3H,s)2.11-1.98(2H,m)1.84-1.72(2H,m)1.67(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.50-1.25(4H,m)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺;MP:170-171℃。

[0978] 实例82:(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139)以及对应的盐酸盐(139a)



[0980] (a) (1S,2S)-2-((6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(138)

[0981] 将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与(1S,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1S,2S)-2-((6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(138)(310mg,83%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):6-75-6.61(1H,m)6.47(1H,br s)5.30(1H,br s)5.14(1H,d,J=3.8Hz)4.14-3.95(2H,m)3.12(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)2.28-2.02(2H,m)1.94-1.61(3H,m)1.61-1.43(1H,m)。ESI-MS(m/z):324,326[M+H]⁺。

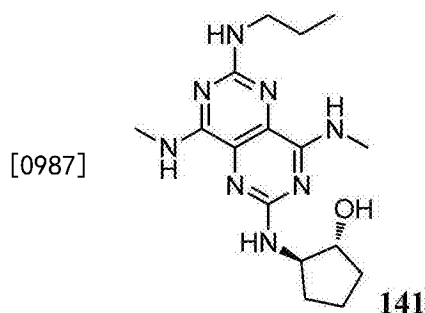
[0982] (b) (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139)

[0983] 使(1S,2S)-2-((6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(138)(310mg,0.96mmol)与丙胺在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,获得(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139)(135mg,41%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.69-6.55(1H,m)6.4-6.2(1H,br s)6.13-5.98(1H,m)4.86(1H,d,J=3.6Hz)4.69(1H,t,J=5.4Hz)4.08-3.86(2H,m)3.41-3.29(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)2.24-2.03(2H,m)1.90-1.44(6H,m)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):347[M+H]⁺。

[0984] (c) (1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇盐酸盐(139a)

[0985] 将(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(139)(134mg,0.39mmol)用乙醚/MeOH(6/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1S,2S)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇盐酸盐(139a)(85mg,57%产率)。300MHz¹H NMR(CD₃OD,ppm)4.21-4.04(2H,m)3.46(2H,t,J=7.4Hz)3.16(3H,s)3.13(3H,s)2.31-2.14(1H,m)2.07-1.92(1H,m)1.92-1.74(2H,m)1.74-1.52(4H,m)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):347[M+H]⁺;MP:215-217℃。

[0986] 实例83:(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141)以及对应的盐酸盐(141a)



[0988] (a) (1R,2R)-2-((6-氯基-4,8-双(甲基氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(140)

[0989] 使2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(300mg,1.16mmol)与(1R,2R)-2-氨基环戊醇盐酸盐在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,提供(1R,2R)-2-((6-氯基-4,8-双(甲基氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(140)(270mg,72%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):6-7.6-6.62(1H,m)6.45(1H,br s)5.31(1H,br s)5.17-5.08(1H,m)4.12-3.95(2H,m)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.06(3H,d,J=5.2Hz)2.28-2.02(2H,m)1.94-1.62(3H,m)1.62-1.45(1H,m)。ESI-MS(m/z):324,326[M+H]⁺。

[0990] (b) (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141)

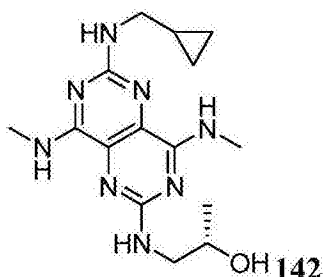
[0991] 使(1R,2R)-2-((6-氯基-4,8-双(甲基氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)-环戊醇(140)(270mg,0.83mmol)与丙胺在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc(99/1)到CH₂Cl₂/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,获得(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141)(160mg,55%产率)。300MHz¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.69-6.55(1H,m)6.31(1H,s)6.14-5.98(1H,m)4.87(1H,d,J=3.6Hz)4.69(1H,t,J=5.4Hz)4.08-3.98(1H,m)3.98-3.86(1H,m)3.41-3.30(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)2.24-2.04(2H,m)1.92-1.44(6H,m)0.99(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):347[M+H]⁺。

[0992] (c) (1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇盐酸盐(141a)

[0993] 将(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇(141)(160mg,0.46mmol)用乙醚/MeOH(6/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(1R,2R)-2-(4,8-双-甲氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-环戊醇盐酸盐(141a)(115mg,65%产率)。300MHz¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.22-4.03(2H,m)3.43(2H,t,J=7.4Hz)3.15(3H,s)3.12(3H,s)2.30-2.14(1H,m)2.07-1.91(1H,m)1.91-1.74(2H,m)1.74-1.52(4H,m)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):347[M+H]⁺;MP:209-210℃。

[0994] 实例84: (S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142)以及对应的盐酸盐(142a)

[0995]



[0996] (a) (S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142)

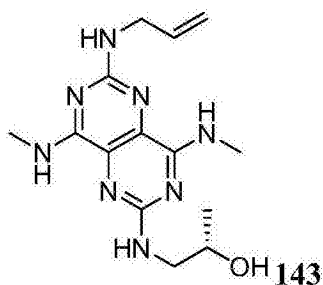
[0997] 使(S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(112)(220mg,0.74mmol)与环丙基甲胺在正丁醇中反应,获得(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142)(130mg,53%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.63-6.51(1H,m)6.25-6.14(1H,m)5.08-4.99(1H,m)4.86-4.76(1H,m)4.07-4.0(1H,m)3.55-3.44(1H,m)3.41-3.30(1H,m)3.28-3.21(2H,m)3.09-3.06(6H,m)1.22(3H,d,J=6.3Hz)1.15-1.01(1H,m)0.56-0.48(2H,m)0.29-0.19(2H,m)。ESI-MS(m/z):333[M+H] $^+$ 。

[0998] (b) (S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(142a)

[0999] 将(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(142)(126mg,0.38mmol)用乙醚/EtOH(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(142a)(90mg,64%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.06-3.92(1H,m)3.56-3.49(1H,m)3.46-3.37(1H,m)3.31(2H,d,J=7.1Hz)3.14(3H,s)3.12(3H,s)1.23(3H,d,J=6.4Hz)1.22-1.10(1H,m)0.60-0.51(2H,m)0.36-0.27(2H,m)。ESI-MS(m/z):333[M+H] $^+$;MP:211-213 $^{\circ}\text{C}$ 。

[1000] 实例85:(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143)以及对应的盐酸盐(143a)

[1001]



[1002] (a) (S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143)

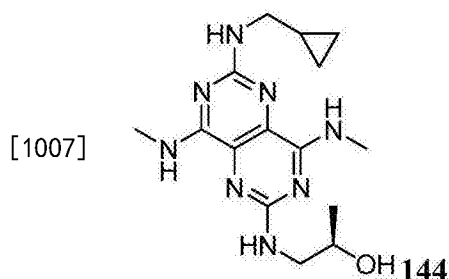
[1003] 在105 $^{\circ}\text{C}$ 下,将(S)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(112)(1.33g,4.47mmol)以及烯丙基胺(2.0mL,26.80mmol)在正丁醇中加热8天。将混合物冷却,并且添加饱和 NaHCO_3 溶液(40mL)。所得悬浮液用EtOAc(3 $\times$ 30mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(50mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(1/1)到PE/EtOAc(99/1)的梯度洗脱来纯化,提

供(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143)(820mg,58%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.62-6.48(1H,m)6.26-6.14(1H,m)5.99(1H,ddt,J=17.2,10.2,5.5Hz)5.25(1H,ddt,J=17.2,1.6,1.6Hz)5.12(1H,ddt,J=10.2,1.6,1.6Hz)5.04(1H,t,J=6.3Hz)4.90(1H,br s)4.74(1H,t,J=5.9Hz)4.09-3.98(3H,m)3.50(1H,ddd,J=14.4,6.3,2.4Hz)3.36(1H,ddd,J=14.4,7.0,6.3Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.23(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):319[M+H]⁺。

[1004] (b) (S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(143a)

[1005] 将(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(143)(820mg,2.58mmol)用乙醚/MeOH(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(143a)(870mg,95%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):5.97(1H,ddd,J=17.2,10.3,5.4Hz)5.29(1H,ddt,J=17.2,1.6,1.6Hz)5.16(1H,ddt,J=10.3,1.6,1.6Hz)4.13(2H,dt,J=5.4,1.6Hz)4.00(1H,dqd,J=7.0,6.3,4.3Hz)3.56(1H,dd,J=13.8,4.3Hz)3.42(1H,dd,J=13.8,7.0Hz)3.14(3H,s)3.13(3H,s)1.23(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):319[M+H]⁺;MP:192-193℃。

[1006] 实例86:(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144)以及对应的盐酸盐(144a)



[1008] (a) (R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144)

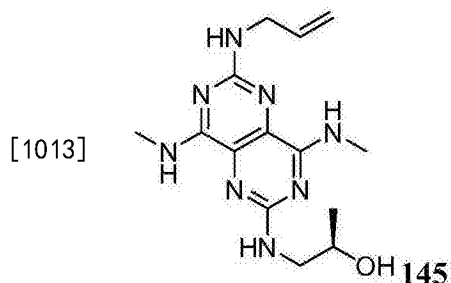
[1009] 使(R)-1-(6-氨基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇(114)(210mg,0.71mmol)与环丙基甲胺在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮(10/1)到PE/丙酮(1/1)的梯度洗脱来纯化,提供(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144)(110mg,47%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.63-6.49(1H,m)6.24-6.12(1H,m)5.04(1H,t,J=6.0Hz)4.93(1H,s)4.82(1H,t,J=5.6Hz)4.09-3.98(1H,m)3.56-3.44(1H,m)3.42-3.29(1H,m)3.28-3.21(2H,m)3.07(3H,d,J=5.2Hz)3.06(3H,d,J=5.2Hz)1.23(3H,d,J=6.3Hz)1.16-1.02(1H,m)0.56-0.46(2H,m)0.28-0.20(2H,m)。ESI-MS(m/z):333[M+H]⁺。

[1010] (b) (R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(144a)

[1011] 将(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(144)(110mg,0.33mmol)用乙醚/MeOH(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(144a)(120mg,98%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.05-3.91(1H,m)3.58-3.45

(1H,m) 3.45-3.34 (1H,m) 3.34-3.27 (2H,m,overlapped with methanol) 3.11 (3H,s) 3.09 (3H,s) 1.22 (3H,d,J=6.2Hz) 1.19-1.07 (1H,m) 0.61-0.49 (2H,m) 0.35-0.24 (2H,m)。ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; MP: 224-226 °C。

[1012] 实例87: (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145) 以及对应的盐酸盐 (145a)



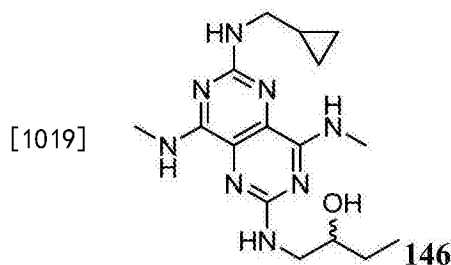
[1014] (a) (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145)

[1015] 使 (R)-1-(6-氯基-4,8-双(甲氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-醇 (114) (210mg, 0.71mmol) 与烯丙基胺在正丁醇中反应, 获得 (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145) (125mg, 55% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.63-6.48 (1H,m) 6.27-6.13 (1H,m) 5.99 (1H,ddt, J=17.2, 10.2, 5.6Hz) 5.25 (1H,ddt, J=17.2, 1.6, 1.6Hz) 5.11 (1H,ddt, J=10.2, 1.6, 1.4Hz) 5.05 (1H,t, J=6.0Hz) 4.90 (1H,s) 4.74 (1H,t, J=6.0Hz) 4.10-3.98 (3H,m) 3.50 (1H,ddd, J=14.4, 6.3, 2.4Hz) 3.42-3.29 (1H,m) 3.06 (3H,d, J=5.1Hz) 3.05 (3H,d, J=5.1Hz) 1.23 (3H,d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 319 [M+H]⁺。

[1016] (b) (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (145a)

[1017] 将 (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (145) (120mg, 0.38mmol) 用乙醚/MeOH (2/1) 中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 (R)-1-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (145a) (120mg, 90% 产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 5.97 (1H,ddt, J=17.2, 10.3, 5.4Hz) 5.28 (1H,ddt, J=17.2, 1.6, 1.6Hz) 5.15 (1H,ddt, J=10.3, 1.6, 1.5Hz) 4.12 (2H,dt, J=5.4, 1.6Hz) 4.04-3.95 (1H,m) 3.54 (1H,dd, J=13.7, 4.4Hz) 3.42 (1H,dd, J=13.7, 7.0Hz) 3.13 (3H,s) 3.12 (3H,s) 1.23 (3H,d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 319 [M+H]⁺; MP: 205-207 °C。

[1018] 实例88: 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇 (146) 以及对应的盐酸盐 (146a)



[1020] (a) 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-

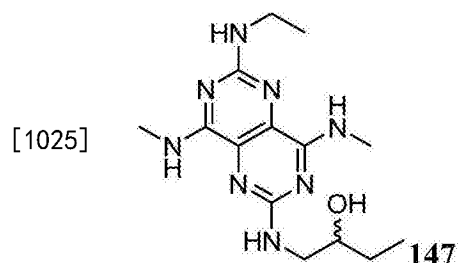
丁-2-醇 (146)

[1021] 使1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (116) (350mg, 1.12mmol) 与环丙基甲胺在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc (9/1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (1/4) 的梯度洗脱来纯化, 提供1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇 (146) (210mg, 54% 产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.66-6.50 (1H, m) 6.28-6.15 (1H, m) 5.04 (1H, t, J=6.0Hz) 4.90 (1H, s) 4.87-4.77 (1H, m) 3.77-3.69 (1H, m) 3.57 (1H, ddd, J=14.4, 6.3, 2.4Hz) 3.41-3.32 (1H, m) 3.24 (2H, dd, J=7.0, 5.5Hz) 3.06 (3H, d, J=5.1Hz) 3.05 (3H, d, J=5.1Hz) 1.64-1.47 (2H, m) 1.15-1.03 (1H, m) 0.99 (3H, t, J=7.4Hz) 0.54-0.48 (2H, m) 0.27-0.21 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺。

[1022] (b) 1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇盐酸盐 (146a)

[1023] 将1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇 (146) (150mg, 0.43mmol) 用乙醚/MeOH (4/1) 中的2M HCl/乙醚来处理, 产生1-[6-(环丙基甲基-氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基]-丁-2-醇盐酸盐 (146a) (145mg, 87% 产率)。400MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 3.75-3.66 (1H, m) 3.60 (1H, dd, J=13.8, 3.9Hz) 3.40 (1H, dd, J=13.8, 7.2Hz) 3.35 (2H, d, J=7.0Hz) 3.13 (3H, s) 3.11 (3H, s) 1.67-1.54 (1H, m) 1.54-1.42 (1H, m) 1.21-1.09 (1H, m) 1.01 (3H, t, J=7.4Hz) 0.59-0.52 (2H, m) 0.34-0.28 (2H, m)。ESI-MS (m/z): 347 [M+H]⁺; MP: 208-209°C。

[1024] 实例89: 1-(6-乙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147) 以及对应的盐酸盐 (147a)



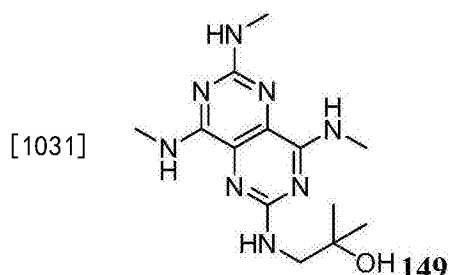
[1026] (a) 1-(6-乙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147)

[1027] 使1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (116) (325mg, 1.04mmol) 与乙胺 (70% 水溶液) (0.8mL) 在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOAc (9/1) 到CH₂Cl₂/EtOAc (1/4) 的梯度洗脱来纯化, 提供1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇 (147) (150mg, 45% 产率)。400MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.62 (1H, s) 6.25 (1H, s) 5.14-4.98 (1H, m) 4.97-4.53 (1H, m) 4.68 (1H, s) 3.77-3.70 (1H, m) 3.57 (1H, ddd, J=14.5, 6.3, 2.4Hz) 3.43 (2H, qd, J=7.2, 5.7Hz) 3.41-3.33 (1H, m) 3.07 (3H, d, J=5.2Hz) 3.05 (3H, d, J=5.2Hz) 1.64-1.47 (2H, m) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz) 0.99 (3H, t, J=7.5Hz)。ESI-MS (m/z): 321 [M+H]⁺。

[1028] (b) 1-(6-乙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐 (147a)

[1029] 将1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇(147)(140mg,0.44mmol)用乙醚/MeOH(3/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-(6-乙氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丁-2-醇盐酸盐(147a)(120mg,77%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.76-3.64(1H,m)3.64-3.34(4H,m)3.11(3H,s)3.09(3H,s)1.67-1.54(1H,m)1.54-1.42(1H,m)1.26(3H,t,J=6.5Hz)1.01(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):321[M+H] $^+$;MP:190-191 $^\circ\text{C}$ 。

[1030] 实例90:2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(148)以及对应的盐酸盐(148a)



[1032] (a) 1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(148)

[1033] 在90 $^\circ\text{C}$ 下、在闭合小瓶中将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(1.50g,5.79mmol)以及1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(1.65mL,17.37mmol)在正丁醇(10mL)中的混合物加热40h。添加水(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 30mL)来萃取。合并的有机萃取物经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9/1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1/4)的梯度洗脱来纯化,提供1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(148)(1.47g,81%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.69-6.58(1H,m)6.58-6.46(1H,m)5.36(1H,t,J=6.4Hz)4.02(1H,s)3.45(2H,d,J=6.4Hz)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.28(6H,s)。ESI-MS(m/z):312,314[M+H] $^+$ 。

[1034] (b) 2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(149)

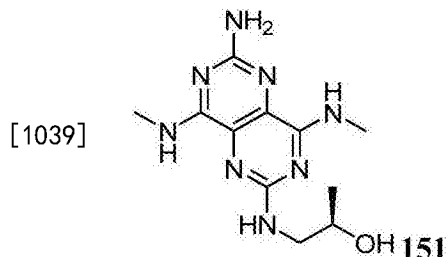
[1035] 在120 $^\circ\text{C}$ 下、在闭合小瓶中将1-(6-氯基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(148)(312mg,1.00mmol)以及甲胺(40%水溶液)(2.30mL)在正丁醇(7mL)中的混合物加热48h。添加水(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 15mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL)、盐水(30mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9/1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1/4)的梯度洗脱来纯化,提供2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(149)(230mg,75%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.71-6.55(1H,m)6.24-6.09(1H,m)5.37(1H,s)5.09(1H,t,J=6.3Hz)4.72-4.61(1H,m)3.40(2H,d,J=6.3Hz)3.07(3H,d,J=5.1Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)2.96(3H,d,J=5.1Hz)1.26(6H,s)。ESI-MS(m/z):307[M+H] $^+$ 。

[1036] (c) 2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(149a)

[1037] 将2-甲基-1-(4,6,8-三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(149)(180mg,0.59mmol)用乙醚/MeOH(10/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生2-甲基-1-(4,6,8-

三-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(149a)(145mg,72%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):3.51(2H,s)3.14(3H,s)3.13(3H,s)3.04(3H,s)1.26(6H,s)。ESI-MS(m/z):307[M+H] $^+$;MP:214-215 $^\circ\text{C}$ 。

[1038] 比较实例91:(R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(151)以及对应的盐酸盐(151a)



[1040] (a) 6-氯基- N^4,N^8 -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(150)

[1041] 在100 $^\circ\text{C}$ 下、在闭合小瓶中将2,6-二氯- N,N' -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(800mg,3.09mmol)以及氨水(25%溶液)(1.00mL)在正丁醇(10mL)中的混合物加热48h。添加另外一部分氨水(25%溶液)(1.00mL)并且继续再加热48h。将反应混合物冷却,并且使沉淀物过滤,用水(2 $\times$ 30mL)洗涤并且经固体 P_2O_5 干燥,给出6-氯基- N^4,N^8 -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(150)(590mg,80%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.69(1H,s)6.59(1H,s)4.83(2H,s)3.13(3H,d,J=5.2Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)。ESI-MS(m/z):240,242[M+H] $^+$ 。

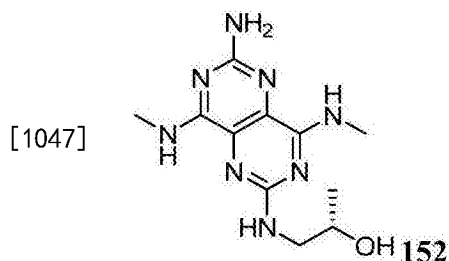
[1042] (b) (R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(151)

[1043] 使6-氯基- N^4,N^8 -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(150)(280mg,1.17mmol)与(R)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (98/2)到 $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ (96/4)的梯度洗脱来纯化,提供(R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(151)(170mg,52%产率)。300MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.61-6.46(1H,m)6.39-6.21(1H,m)5.31(1H,t,J=5.9Hz)4.9-4.4(1H,br s)4.60(2H,s)4.04(1H,dqd,J=7.1,6.3,2.5Hz)3.51(1H,ddd,J=14.3,6.3,2.5Hz)3.36(1H,ddd,J=14.3,7.1,6.1Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)1.23(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):279[M+H] $^+$ 。

[1044] (c) (R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(151a)

[1045] 将(R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(151)(170mg,0.61mmol)用乙醚/MeOH(10/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(151a)(150mg,78%产率)。300MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.03-3.90(1H,m)3.51(1H,dd,J=13.7,4.7Hz)3.40(1H,dd,J=13.7,6.9Hz)3.14(3H,s)3.09(3H,s)1.22(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):279[M+H] $^+$;MP:229-231 $^\circ\text{C}$ 。

[1046] 比较实例92:(S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(152)以及对应的盐酸盐(152a)



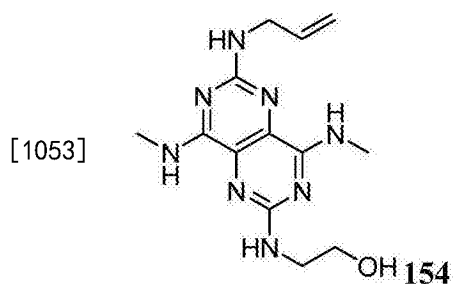
[1048] (a) (S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (152)

[1049] 使6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(150)(280mg, 1.17mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOH(99/1)到CH₂Cl₂/EtOH(9/1)的梯度洗脱来纯化,提供(S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(152)(165mg,51%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.59-6.48(1H,m)6.38-6.25(1H,m)5.16-5.04(1H,m)4.72(1H,br s)4.58(2H,s)4.09-3.98(1H,m)3.51(1H,ddd,J=14.4,6.3,2.5Hz)3.36(1H,ddd,J=14.4,7.1,6.1Hz)3.06(3H,d,J=5.1Hz)3.04(3H,d,J=5.1Hz)1.23(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):279[M+H]⁺。

[1050] (b) (S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(152a)

[1051] 将(S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(152)(165mg,0.59mmol)用乙醚/MeOH(10/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-(6-氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(152a)(150mg,80%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.00(1H,dqd,J=7.0,6.3,4.3Hz)3.58(1H,dd,J=13.7,4.3Hz)3.44(1H,dd,J=13.7,7.0Hz)3.17(3H,s)3.16(3H,s)1.24(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):279[M+H]⁺;MP:227-230℃。

[1052] 实例93:2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(154)以及对应的盐酸盐(154a)



[1054] (a) N²-丙烯基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(153)

[1055] 在100℃下、在闭合小瓶中将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88)(750mg,2.89mmol)以及烯丙基胺(433μL,5.78mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,使挥发物蒸发,并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/2)的梯度洗脱来纯化,给出N²-烯丙基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(153)(760mg,94%产率)。300MHz

^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.79–6.65 (1H, m) 6.58–6.45 (1H, m) 5.97 (1H, ddt, $J=17.2, 10.3, 5.4\text{Hz}$) 5.26 (1H, ddt, $J=17.2, 1.6, 1.6\text{Hz}$) 5.14 (1H, ddt, $J=10.3, 1.4, 1.4\text{Hz}$) 5.04 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$) 4.11–4.04 (2H, m) 3.14 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.04 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 280, 282 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

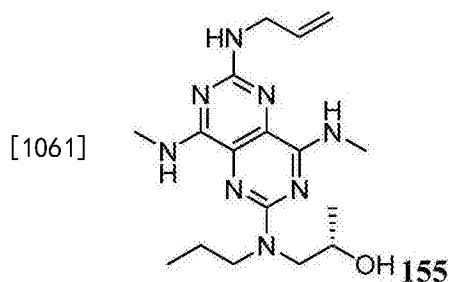
[1056] (b) 2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154)

[1057] 使 N^2 -丙烯基-6-氯基- N^4, N^8 -二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (153) (250mg, 0.89mmol) 与2-氨基-乙醇在正丁醇中反应, 提供2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154) (120mg, 44%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.62–6.51 (1H, m) 6.31–6.17 (1H, m) 5.99 (1H, ddt, $J=17.1, 10.3, 5.7\text{Hz}$) 5.25 (1H, ddt, $J=17.1, 1.7, 1.7\text{Hz}$) 5.15–5.05 (2H, m) 4.76 (1H, t, $J=5.7\text{Hz}$) 4.08–4.02 (2H, m) 3.86–3.80 (2H, m) 3.62–3.54 (2H, m) 3.06 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.05 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 305 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1058] (c) 2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐 (154a)

[1059] 将2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇 (154) (120mg, 0.39mmol) 用乙醚/MeOH (1/1) 中的2M HCl/乙醚来处理, 产生2-(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐 (154a) (110mg, 83%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm): 5.98 (1H, ddt, $J=17.1, 10.3, 5.7\text{Hz}$) 5.31–5.21 (1H, m) 5.17–5.10 (1H, m) 4.15–4.04 (2H, m) 3.77–3.71 (2H, m) 3.63–3.55 (2H, m) 3.09 (6H, s)。ESI-MS (m/z): 305 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1060] 实例94: (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇 (155) 以及对应的盐酸盐 (155a)



[1062] (a) (S)-1-(丙氨基)丙-2-醇

[1063] 在0℃下, 将丙醛 (274μL, 3.76mmol) 添加到 (S)-1-氨基-丙-2-醇于EtOH (5.0mL) 中的溶液, 并且将混合物在0℃下搅拌45min。此时间之后, 在0℃下逐份添加 NaBH_4 (259mg, 6.84mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。添加水 (4mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×10mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水 (20mL) 来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后, 将溶剂移除, 给出 (S)-1-(丙氨基)丙-2-醇 (336mg, 84%产率)。400MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 3.79–3.70 (1H, m) 3.21 (1H, br s) 2.70 (1H, dd, $J=12.1, 3.2\text{Hz}$) 2.65–2.62 (1H, dt, $J=11.6, 7.1\text{Hz}$) 2.55 (1H, dt, $J=11.6, 7.1\text{Hz}$) 2.38 (1H, dd, $J=12.1, 9.5\text{Hz}$) 1.49 (2H, 六重峰, $J=7.4\text{Hz}$) 1.14 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$) 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 118 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1064] (b) (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-丙基-

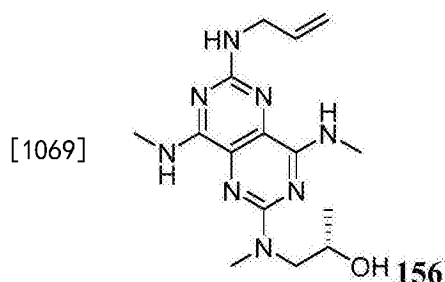
氨基]-丙-2-醇(155)

[1065] 在125℃下,将N²-烯丙基-6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(153)(250mg,0.89mmol)、(S)-1-(丙氨基)丙-2-醇(313mg,2.67mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(295μL,1.78mmol)在正丁醇(5mL)中的混合物加热100h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL),然后用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(2/1)的梯度洗脱来纯化,获得(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇(155)(135mg,42%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.49(1H,br s)6.21(1H,br s)6.06-5.90(2H,m)5.30-5.20(1H,m)5.15-5.07(1H,m)4.76-4.66(1H,m)4.17-3.99(3H,m)3.78(1H,dd,J=14.8,7.9Hz)3.73-3.59(1H,m)3.54-3.42(1H,m)3.37(1H,dd,J=14.8,1.2Hz)3.07(6H,d,J=5.1Hz)1.75-1.60(2H,m)1.22(3H,d,J=6.3Hz)0.93(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺。

[1066] (c) (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(155a)

[1067] 将(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇(155)(125mg,0.35mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基)-丙基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(155a)(120mg,86%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):5.98(1H,ddt,J=17.2,10.4,5.1Hz)5.29(1H,ddt,J=17.2,1.5,1.5Hz)5.18(1H,ddt,J=10.4,1.5,1.5Hz)4.22-4.08(3H,m)3.76-3.50(4H,m)3.15(3H,s)3.09(3H,s)1.78-1.61(2H,m)1.22(3H,d,J=6.4Hz)0.95(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):361[M+H]⁺;MP:198-200℃。

[1068] 实例95:(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156)以及对应的盐酸盐(156a)



[1070] (a) (S)-乙基2-((2-羟基丙基)氨基)乙酸酯

[1071] 向(S)-1-氨基-丙-2-醇(414μL,5.26mmol)于1,4-二噁烷(5.0mL)中的溶液,添加5MNaOH(1.18mL,5.92mmol)以及氯甲酸乙酯(564μL,5.92mmol)并且混合物在室温下搅拌30min。添加水(15mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×10mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(20mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除,给出(S)-乙基2-((2-羟基丙基)氨基)乙酸酯(734mg,95%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):5.12(1H,br s)4.16-4.06(2H,m)3.96-3.83(1H,m)3.31(1H,ddd,J=14.0,6.5,3.1Hz)3.03(1H,ddd,J=14.0,7.5,5.5Hz)2.7-2.2(1H,br s)1.28-1.20(6H,m)1.17(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):148[M+H]⁺。

[1072] (b) (S)-1-(甲氨基)丙-2-醇

[1073] 将LiAlH₄ (379mg, 9.97mmol) 添加到(S)-乙基2-((2-羟基丙基)-氨基)乙酸酯(734mg, 4.99mmol)于THF (10mL)中的溶液。使混合物回流2h并且在冷却之后,添加15%NaOH水溶液(1.2mL)。将所得沉淀物过滤并且用THF、CH₂Cl₂以及乙醚(各自10mL)来连续地洗涤。将滤液蒸发,给出(S)-1-(甲氨基)丙-2-醇(289mg, 65%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 3.86-3.74 (1H, m) 2.64 (1H, dd, J=12.0, 3.1Hz) 2.44 (3H, s) 2.4 (1H, dd, J=12.0, 9.4Hz) 1.16 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 90 [M+H]⁺。

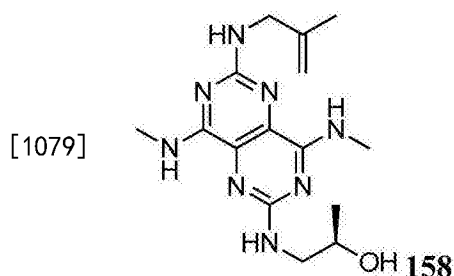
[1074] (c) (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156)

[1075] 使N²-丙烯基-6-氯基-N⁴, N⁸-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(153) (253mg, 0.90mmol) (S)-1-(甲氨基)丙-2-醇在正丁醇中反应,提供(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156) (130mg, 43%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃, ppm): 6.68-6.46 (1H, br s) 6.43-6.27 (1H, br s) 5.98 (1H, ddt, J=17.4, 10.3, 5.6Hz) 5.26 (1H, ddt, J=17.4, 1.7, 1.7Hz) 5.12 (1H, ddt, J=10.3, 1.5, 1.5Hz) 4.93-4.65 (1H, br s) 4.17-4.09 (1H, m) 4.08-4.03 (2H, m) 3.75 (1H, dd, J=14.7, 7.4Hz) 3.47 (1H, dd, J=14.7, 2.2Hz) 3.21 (3H, s) 3.07 (6H, d, J=5.1Hz) 1.23 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺。

[1076] (d) (S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(156a)

[1077] 将(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇(156) (130mg, 0.39mmol)用乙醚/乙醇(5/2)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[(6-烯丙基氨基-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)-甲基-氨基]-丙-2-醇盐酸盐(156a) (110mg, 76%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD, ppm): 5.98 (1H, ddt, J=17.2, 10.3, 5.4Hz) 5.29 (1H, ddt, J=17.2, 1.7, 1.7Hz) 5.18 (1H, ddt, J=10.3, 1.5, 1.5Hz) 4.17-4.10 (3H, m) 3.71-3.61 (2H, m) 3.28 (3H, s) 3.15 (3H, s) 3.09 (3H, s) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 333 [M+H]⁺; MP: 218-220°C。

[1078] 实例96: (R)-1-[(6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(158)以及对应的盐酸盐(158a)



[1080] (a) 6-氯基-N⁴, N⁸-二甲基-N²-(2-甲基烯丙基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(157)

[1081] 在90°C下,将2,6-二氯-N,N'-二甲基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(88) (700mg, 2.70mmol)、2-甲基-烯丙基胺(294μL, 3.24mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(560μL, 3.24mmol)在正丁醇(8mL)中的混合物加热48h。添加另外一部分2-甲基-烯丙基胺(100μL, 1.10mmol)

并且混合物在90℃下加热24h。冷却之后,添加水(30mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×30mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物经由硅胶使用PE/EtOAc(1/1)过滤,给出6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-(2-甲基烯丙基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(157)(650mg,82%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.77-6.63(1H,m)6.58-6.45(1H,m)5.06(1H,t,J=6.0Hz)4.96-4.91(1H,m)4.87-4.83(1H,m)4.03-3.98(2H,m)3.14(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.1Hz)1.81-1.78(3H,m)。ESI-MS(m/z):294,296[M+H]⁺。

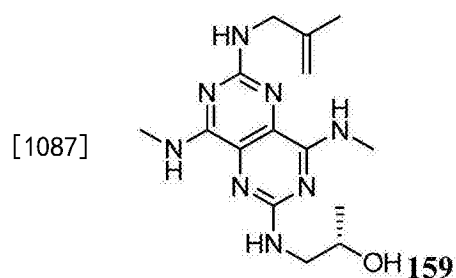
[1082] (b) (R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(158)

[1083] 使6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-(2-甲基烯丙基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(157)(325mg,1.11mmol)与(R)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CHCl₃/MeOH(99/1)到CHCl₃/EtOH(97/3)梯度洗脱来纯化,获得(R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(158)(185mg,50%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.63-6.48(1H,m)6.29-6.12(1H,m)5.11-5.01(1H,m)4.96-4.91(1H,m)4.86-4.81(1H,m)4.81-4.73(1H,m)4.09-3.95(1H,m)3.98(2H,d,J=6.0Hz)3.50(1H,ddd,J=14.4,6.3,2.5Hz)3.41-3.30(1H,m)3.06(3H,d,J=5.2Hz)3.05(3H,d,J=5.2Hz)1.80(3H,s)1.22(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):333[M+H]⁺。

[1084] (c) (R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(158a)

[1085] 将(R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(158)(180mg,0.54mmol)用乙醚/甲醇(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(158a)(175mg,88%产率)。300MHz ¹H NMR(D₂O,ppm):4.97-4.90(2H,m)4.14-4.04(1H,m)4.04-3.99(2H,m)3.52(1H,dd,J=14.0,4.5Hz)3.44(1H,dd,J=14.0,7.0Hz)3.08(3H,s)3.07(3H,s)1.81(3H,s)1.25(3H,d,J=6.4Hz)。ESI-MS(m/z):333[M+H]⁺。

[1086] 实例97:(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159)以及对应的盐酸盐(159a)



[1088] (a) (S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159)

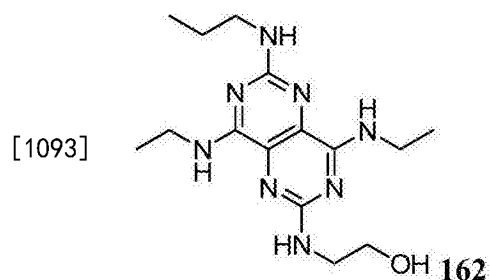
[1089] 使6-氯基-N⁴,N⁸-二甲基-N²-(2-甲基烯丙基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(157)(325mg,1.11mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用CHCl₃/MeOH(99/1)到CHCl₃/EtOH(97/3)的梯度洗脱来纯化,提供(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159)(185mg,

50%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.62–6.47 (1H, m) 6.26–6.13 (1H, m) 5.05 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$) 4.96–4.91 (1H, m) 4.85–4.81 (1H, m) 4.78 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 4.09–3.95 (1H, m) 3.98 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$) 3.50 (1H, ddd, $J=14.3, 6.3, 2.5\text{Hz}$) 3.41–3.30 (1H, m) 3.06 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 3.05 (3H, d, $J=5.2\text{Hz}$) 1.81–1.78 (3H, m) 1.22 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 333 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1090] (b) (S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(159a)

[1091] 将(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇(159)(180mg, 0.54mmol)用乙醚/甲醇(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生(S)-1-[6-(2-甲基-烯丙基氨基)-4,8-双-甲氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐(159a)(185mg, 93%产率)。300MHz ^1H NMR (D_2O , ppm): 4.97–4.90 (2H, s) 4.13–4.03 (1H, m) 4.03–3.95 (2H, m) 3.55–3.35 (2H, m) 3.05 (6H, s) 1.81 (3H, s) 1.25 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 333 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; MP: 201–203 $^\circ\text{C}$ 。

[1092] 实例98: 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162)以及对应的盐酸盐(162a)



[1094] (a) 2,6-二氯-N,N'-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)

[1095] 在0 $^\circ\text{C}$ 下,将2M乙胺/THF(27mL, 54.00mmol)逐滴添加到2,4,6,8-四氯-嘧啶并[5,4-d]嘧啶(1)(3.00g, 11.15mmol)于THF(150mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌1h。将挥发物移除并且残余物悬浮在水(50mL)中。将所得沉淀物过滤,用水(2 $\times$ 30mL)洗涤并且经固体 P_2O_5 干燥,给出2,6-二氯-N,N'-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)(2.93g, 92%产率)。300MHz ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, ppm): 8.68 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 3.52–3.40 (4H, m) 1.16 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 287, 289, 291 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[1096] (b) 6-氯基-N ^{4} ,N ^{8} -二乙基-N ^{2} -丙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(161)

[1097] 在90 $^\circ\text{C}$ 下,将2,6-二氯-N,N'-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)(420mg, 1.46mmol)以及丙胺(720 μL , 8.76mmol)在正丁醇(5mL)中的混合物加热24h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(15mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3 $\times$ 20mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL),然后用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水 Na_2SO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除,给出6-氯基-N ^{4} ,N ^{8} -二乙基-N ^{2} -丙基嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(161)(450mg, 99%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.66 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 6.46 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$) 4.93 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$) 3.61 (2H, qd, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$) 3.52 (2H, qd, $J=7.3, 5.9\text{Hz}$) 3.38 (2H, td, $J=7.1, 6.0\text{Hz}$) 1.71–1.55 (2H, m) 1.32 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.00 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 310, 312 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

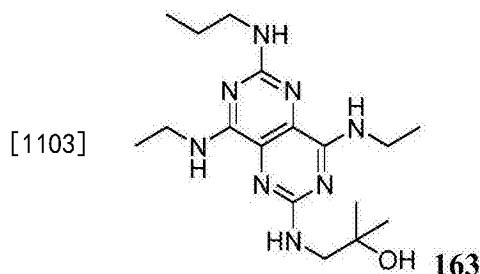
[1098] (c) 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162)

[1099] 在120℃下、在闭合小瓶中将6-氯基-N⁴,N⁸-二乙基-N²-丙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(161)(225mg,0.73mmol)以及2-氨基-乙醇(176μL,2.92mmol)在正丁醇(3mL)中的混合物加热24h。添加另外一部分2-氨基-乙醇(176μL,2.92mmol)并且继续再加热24h。冷却之后,添加水(10mL)以及饱和NaHCO₃溶液(10mL)。所得悬浮液用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除并且残余物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂/EtOH(99/1)到CH₂Cl₂/EtOH(97/3)的梯度洗脱来纯化,给出2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162)(165mg,68%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.53(1H,br s)6.18(1H,br s)5.04(1H,t,J=5.0Hz)4.76-4.46(2H,m)3.86-3.80(2H,m)3.61-3.46(6H,m)3.36(2H,td,J=7.0,6.1Hz)1.70-1.55(2H,m)1.30(3H,t,J=7.2Hz)1.28(3H,t,J=7.2Hz)0.99(3H,t,J=7.3Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺。

[1100] (d) 2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐(162a)

[1101] 将2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇(162)(155mg,0.46mmol)用乙醚/乙醇(2/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生2-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-乙醇盐酸盐(162a)(165mg,97%产率)。300MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):3.73(2H,t,J=5.6Hz)3.69-3.56(6H,m)3.44(2H,t,J=7.1Hz)1.68(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.32(6H,t,J=7.2Hz)1.00(3H,t,J=7.4Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺; MP:183-184℃。

[1102] 实例99:1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163)以及对应的盐酸盐(163a)



[1104] (a) 1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163)

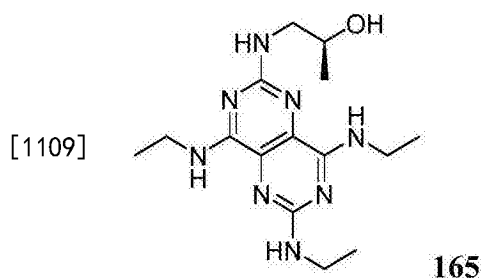
[1105] 在120℃下、在闭合小瓶中将6-氯基-N⁴,N⁸-二乙基-N²-丙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(161)(200mg,0.65mmol)以及1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(232mg,2.60mmol)在正丁醇(4mL)中的混合物加热48h。添加另外一部分1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(232mg,2.60mmol)并且继续再加热48h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL)溶液洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用CH₂Cl₂到CH₂Cl₂/EtOH(98/2)的梯度洗脱来纯化,获得1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163)(180mg,76%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.53(1H,s)6.15(1H,s)5.24(1H,br s)5.09-4.97(1H,m)4.70-4.60(1H,m)3.58-3.46(4H,m)3.39(2H,d,J=6.4Hz)3.39-3.31(2H,m)1.63(2H,六重峰,J=7.4Hz)1.34-1.23(6H,m)1.26(6H,s)0.99

(6H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 363 [M+H]⁺。

[1106] (b) 1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(163a)

[1107] 将1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(163)(170mg, 0.47mmol)用乙醚/MeOH(20/1)中的2M HCl/乙醚来处理,产生1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(163a)(145mg, 77%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 3.70-3.53 (4H, m) 3.48 (2H, s) 3.42 (2H, t, J=7.2Hz) 1.75-1.60 (2H, m) 1.35-1.27 (6H, m) 1.25 (6H, s) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 363 [M+H]⁺; MP: 182-183°C。

[1108] 实例100: (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(165)以及对应的盐酸盐(165a)



[1110] (a) (S)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(164)

[1111] 在75°C下,将2,6-二氯-N,N'-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)(500mg, 1.74mmol), (S)-1-氨基-丙-2-醇(207mg, 2.76mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(301μL, 1.74mmol)在正丁醇(5mL)中的混合物加热48h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水MgSO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮(9/1)到PE/丙酮(3/1)的梯度洗脱来纯化,给出(S)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(164)(330mg, 58%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.63-6.47 (2H, m) 5.30 (1H, t, J=6.1Hz) 4.11-3.99 (1H, m) 3.70 (1H, br s) 3.60 (2H, qd, J=7.3, 5.9Hz) 3.59-3.52 (1H, m) 3.52 (2H, qd, J=7.3, 5.8Hz) 3.36 (1H, ddd, J=14.2, 7.2, 6.1Hz) 1.31 (3H, t, J=7.3Hz) 1.29 (3H, t, J=7.3Hz) 1.25 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 326, 328 [M+H]⁺。

[1112] (b) (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(165)

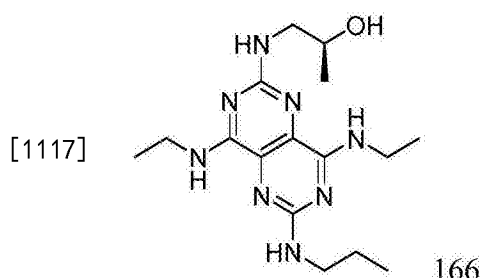
[1113] 在120°C下、在闭合小瓶中将(S)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(164)(160mg, 0.49mmol)以及乙胺(70%水溶液)(0.8mL)在正丁醇(3mL)中的混合物加热48h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(10mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮(9/1)到PE/丙酮(1/1)的梯度洗脱来纯化,获得(S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(165)(95mg, 58%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.61-6.43 (1H, m) 6.25-6.10 (1H, m) 5.10-4.87 (2H, m) 4.67-4.53 (1H, m) 4.08-3.97 (1H, m) 3.59-3.27 (8H, m) 1.30 (3H, t, J

=7.0Hz) 1.27 (3H, t, J=7.0Hz) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺。

[1114] (c) (S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (165a)

[1115] 将(S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (165) (95mg, 0.28mmol) 用乙醚/EtOH (1/1) 中的2M HCl/乙醚来处理, 产生(S)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (165a) (105mg, ~100%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.04-3.91 (1H, m) 3.65 (2H, q, J=7.3Hz), 3.63 (2H, q, J=7.3Hz) 3.5-7-3.46 (3H, m) 3.40 (1H, dd, J=13.7, 7.0Hz) 1.33 (6H, t, J=7.3Hz) 1.27 (3H, t, J=7.2Hz) 1.24 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 335 [M+H]⁺; MP: 193-195°C。

[1116] 实例101: (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166) 以及对应的盐酸盐 (166a)



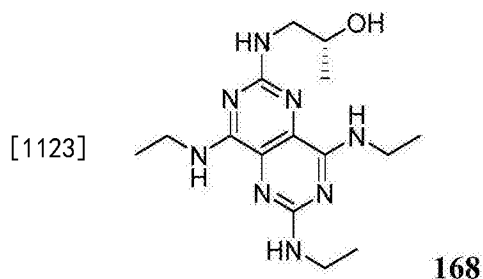
[1118] (a) (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166)

[1119] 在120°C下、在闭合小瓶中将(S)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇 (164) (160mg, 0.49mmol) 以及丙胺 (403μL, 4.90mmol) 在正丁醇 (3mL) 中的混合物加热24h。添加另外一部分丙胺 (200μL, 2.45mmol) 并且继续再加热24h。在冷却之后, 添加饱和NaHCO₃溶液 (10mL) 并且将所得悬浮液使用EtOAc (3×20mL) 来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液 (30mL) 来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后, 将溶剂移除; 残余物通过快速柱色谱、使用PE/丙酮 (9/1) 到PE/丙酮 (1/1) 的梯度洗脱来纯化, 获得(S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166) (110mg, 64%产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.60-6.46 (1H, m) 6.24-6.12 (1H, m) 5.10-4.90 (2H, m) 4.72-4.60 (1H, m) 4.10-3.96 (1H, m) 3.58-3.45 (5H, m) 3.40-3.25 (3H, m) 1.71-1.55 (2H, m) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) 1.27 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz) 0.99 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺。

[1120] (b) (S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (166a)

[1121] 将(S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (166) (100mg, 0.29mmol) 用乙醚/EtOH (1/1) 中的2M HCl/乙醚来处理, 产生(S)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (166a) (100mg, 90%产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.04-3.90 (1H, m) 3.69-3.55 (4H, m) 3.55-3.34 (4H, m) 1.76-1.59 (2H, m) 1.31 (6H, t, J=7.3Hz) 1.22 (3H, d, J=6.4Hz) 1.00 (3H, t, J=7.4Hz)。ESI-MS (m/z): 349 [M+H]⁺。

[1122] 实例102: (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168)以及对应的盐酸盐(168a)



[1124] (a) (R)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(167)

[1125] 在100℃下,将2,6-二氯-N,N'-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)(300mg,1.04mmol)、(R)-1-氨基-丙-2-醇(157mg,2.09mmol)在正丁醇(5mL)中的混合物加热18h。在冷却之后,添加饱和NaHCO₃溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc(3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用盐水溶液(30mL)来洗涤并且经固体无水Na₂SO₄干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,给出(R)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(167)(222mg,66%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm):6.59(1H,t,J=5.8Hz)6.54(1H,t,J=5.8Hz)5.32(1H,t,J=6.0Hz)4.05(1H,dqd,J=7.2,6.4,2.8Hz)3.76(1H,br s)3.60(2H,qd,J=7.3,5.8Hz)3.59-3.53(1H,m)3.51(2H,qd,J=7.3,5.8Hz)3.36(1H,ddd,J=14.2,7.2,6.0Hz)1.30(3H,t,J=7.3Hz)1.28(3H,J=7.3Hz)1.24(3H,d,J=6.4Hz)。ESI-MS(m/z):326,328[M+H]⁺。

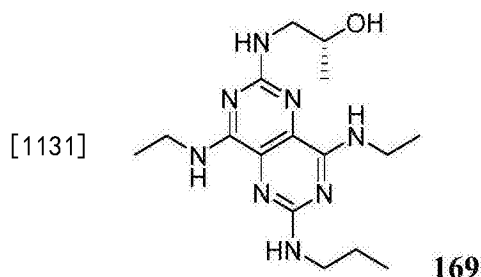
[1126] (b) (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168)

[1127] 使(R)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(167)(222mg,0.68mmol)与乙胺(70%水溶液)在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,获得(R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168)(128mg,56%产率)。300MHz ¹H NMR(CDCl₃,ppm)6.57-6.49(1H,m)6.23-6.14(1H,m)5.01(1H,t,J=6.0Hz)4.90(1H,br s)4.60(1H,t,J=5.0Hz)4.10-3.96(1H,m)3.58-3.27(8H,m)1.33-1.19(12H,m)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺。

[1128] (c) (R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(168a)

[1129] 将(R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(168)(110mg,0.33mmol)用CH₂Cl₂中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-(4,6,8-三-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(168a)(122mg,~100%产率)。400MHz ¹H NMR(CD₃OD,ppm):4.02-3.94(1H,m)3.65(2H,q,J=7.3Hz)3.62(2H,q,J=7.3Hz)3.55-3.48(3H,m)3.40(1H,dd,J=13.7,7.0Hz)1.32(6H,t,J=7.3Hz)1.26(3H,t,J=7.2Hz)1.22(3H,d,J=6.3Hz)。ESI-MS(m/z):335[M+H]⁺;MP:194-196℃。

[1130] 实例103: (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(169)以及对应的盐酸盐(169a)



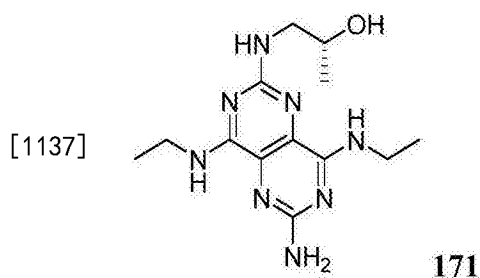
[1132] (a) (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (169)

[1133] 使用在此在别处描述的程序,使(R)-1-((6-氯基-4,8-双(乙氨基)嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2-基)氨基)丙-2-醇(167)(160mg,0.49mmol)与丙胺在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用PE/EtOAc(9/1)到PE/EtOAc(1/4)的梯度洗脱来纯化,获得(R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(169)(123mg,72%产率)。400MHz ^1H NMR(CDCl_3 ,ppm):6.53(1H,br s)6.18(1H,br s)5.04-4.97(1H,m)4.91(1H,br s)4.69-4.60(1H,br s)4.07-3.99(1H,m)3.56-3.47(5H,m)3.39-3.29(3H,m)1.63(2H,六重峰, $J=7.4\text{Hz}$)1.30(3H,t, $J=7.3\text{Hz}$)1.28(3H,t, $J=7.3\text{Hz}$)1.22(3H,d, $J=6.3\text{Hz}$)0.99(3H,t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS(m/z):349[M+H] $^+$ 。

[1134] (b) (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(169a)

[1135] (R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(169)(100mg,0.29mmol)用 CH_2Cl_2 中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-(4,8-双-乙氨基-6-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(169a)(105mg,95%产率)。400MHz ^1H NMR(CD_3OD ,ppm):4.02-3.93(1H,m)3.67-3.57(4H,m)3.50(1H,dd, $J=13.7$,4.6Hz)3.46-3.39(2H,m)3.40(1H,dd, $J=13.7$,6.9)1.68(2H,六重峰, $J=7.4$)1.31(6H,t, $J=7.3\text{Hz}$)1.22(3H,d, $J=6.3\text{Hz}$)1.0(3H,t, $J=7.4\text{Hz}$)。ESI-MS(m/z):349[M+H] $^+$ 。

[1136] 比较实例104:(R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(171)以及对应的盐酸盐(171a)



[1138] (a) 6-氯基- N^4 , N^8 -二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(170)

[1139] 在95℃下,将2,6-二氯- N^4 , N^8 -二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺(160)(800mg,2.79mmol)以及氢氧化铵(NH_3 ,25%水溶液,1.00mL)在正丁醇(5mL)中的混合物加热72h。添加另外一部分氢氧化铵(NH_3 ,25%水溶液,1.00mL)并且继续加热96h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用 CHCl_3 (3×20mL)来萃取。合并的有机萃取物用水(30mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (99/1)到 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95/5)的梯度洗脱来纯化,给出6-氯基-

N^4, N^8 -二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(170) (380mg, 51%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.70-6.60 (1H, m) 6.60-6.50 (1H, m) 4.80 (2H, s) 3.59 (2H, qd, $J=7.2, 5.8\text{Hz}$) 3.53 (2H, qd, $J=7.2, 5.8\text{Hz}$) 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 268, 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

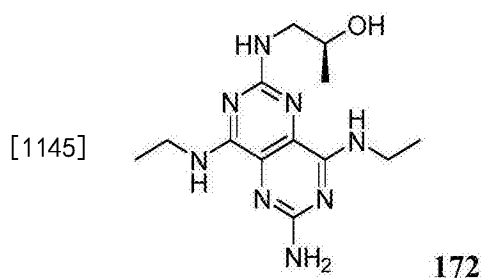
[1140] (b) (R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(171)

[1141] 在110℃下,将6-氯基- N^4, N^8 -二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(170) (150mg, 0.56mmol)以及(R)-1-氨基-丙-2-醇(170mg, 2.24mmol)在正丁醇(3mL)中的混合物加热120h。在冷却之后,添加饱和 NaHCO_3 溶液(20mL)并且将所得悬浮液使用EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$)来萃取。合并的有机萃取物用盐水(30mL)来洗涤并且经固体无水 MgSO_4 干燥。过滤之后,将溶剂移除;残余物通过快速柱色谱、使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (99/1)到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ (9/1)的梯度洗脱来纯化,获得(R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(171) (115mg, 67%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.55-6.41 (1H, m) 6.32-6.19 (1H, m) 5.05 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) 4.70 (1H, br s) 4.54 (2H, s) 4.09-3.98 (1H, m) 3.59-3.45 (5H, m) 3.34 (1H, ddd, $J=14.2, 6.7, 6.2\text{Hz}$) 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.23 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1142] (c) (R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(171a)

[1143] 将(R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(171) (105mg, 0.34mmol)用乙醚中的2M HCl/乙醚来处理,产生(R)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐(171a) (105mg, 90%产率)。300MHz ^1H NMR (CD_3OD , ppm) 4.02-3.89 (1H, m) 3.64 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 3.58 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$) 3.52-3.34 (2H, m) 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) 1.21 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$)。ESI-MS (m/z): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MP: 178-180℃。

[1144] 比较实例105: (S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(172)以及对应的盐酸盐(172a)



[1146] (a) (S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(193)

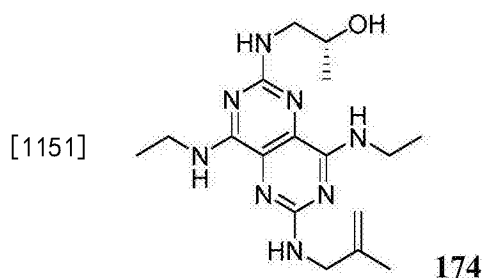
[1147] 使6-氯基- N^4, N^8 -二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺(170) (150mg, 0.56mmol)与(S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应,获得(S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇(172) (115mg, 67%产率)。300MHz ^1H NMR (CDCl_3 , ppm): 6.48 (1H, s) 6.27 (1H, s) 5.05 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$) 4.9-4.3 (1H, br s) 4.54 (2H, s) 4.09-3.98 (1H, m) 3.59-3.45 (5H, m) 3.41-3.25 (1H, m) 1.29 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$) 1.28 (3H, t, $J=$

7.3Hz) 1.23 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 307 [M+H]⁺。

[1148] (b) (S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (172a)

[1149] 将 (S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇 (172) (105mg, 0.34mmol) 用乙醚中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 (S)-1-(6-氨基-4,8-双-乙氨基-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基)-丙-2-醇盐酸盐 (172a) (100mg, 86% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.02-3.89 (1H, m) 3.64 (2H, q, J=7.2Hz) 3.58 (2H, q, J=7.2Hz) 3.48 (1H, dd, J=13.6, 4.6Hz) 3.38 (1H, dd, J=13.6, 6.7Hz) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) 1.21 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 307 [M+H]⁺; MP: 180-182°C。

[1150] 实例106: (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174) 以及对应的盐酸盐 (174a)



[1152] (a) 6-氯基-N⁴,N⁸-二乙基-N²-(2-甲基-烯丙基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (173)

[1153] 在 80°C 下, 将 2,6-二氯-N⁴,N⁸-二乙基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4,8-二胺 (160) (700mg, 2.44mmol)、2-甲基-烯丙基胺 (270μL, 2.93mmol) 以及 N,N-二异丙基乙胺 (334μL, 2.93mmol) 在正丁醇 (8mL) 中的混合物加热 24h。添加另外一部分 2-甲基-烯丙基胺 (130μL, 1.43mmol) 并且在 90°C 下将混合物加热 24h。冷却之后, 添加水 (30mL) 并且将所得悬浮液用 CHCl₃ (3×30mL) 来萃取。合并的有机萃取物用水 (30mL) 来洗涤并且经固体无水 MgSO₄ 干燥。过滤之后, 将溶剂移除; 残余物通过快速柱色谱、使用 PE/EtOAc (9/1) 到 PE/EtOAc (5/1) 的梯度洗脱来纯化, 给出 6-氯基-N⁴,N⁸-二乙基-N²-(2-甲基-烯丙基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (173) (570mg, 73% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.64 (1H, t, J=5.9Hz) 6.49 (1H, t, J=5.9Hz) 5.03 (1H, t, J=6.1Hz) 4.96-4.91 (1H, m) 4.88-4.83 (1H, m) 4.01 (2H, d, J=6.1Hz) 3.60 (2H, qd, J=7.2, 5.9Hz) 3.53 (2H, qd, J=7.2, 5.9Hz) 1.80 (3H, s) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz) 1.28 (3H, t, J=7.2Hz)。ESI-MS (m/z): 322, 324 [M+H]⁺。

[1154] (b) (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174)

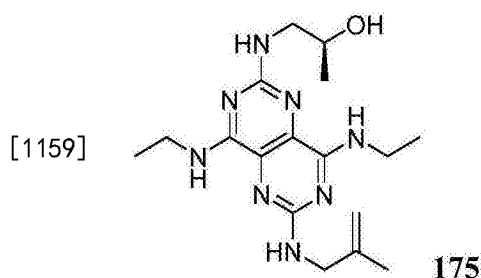
[1155] 使 6-氯基-N⁴,N⁸-二乙基-N²-(2-甲基-烯丙基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (173) (285mg, 0.89mmol) 与 (R)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应并且粗产物通过快速柱色谱、使用 PE/EtOAc (5/1) 到 PE/EtOAc (1/1) 的梯度洗脱来纯化, 获得 (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174) (150mg, 47% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.50 (1H, t, J=5.6Hz) 6.20 (1H, t, J=5.6Hz) 5.01 (1H, t, J=6.0Hz) 4.95-4.92 (1H, m) 4.90 (1H, br s) 4.85-4.81 (1H, m) 4.75 (1H, t, J=6.1Hz) 4.07-3.94 (3H, m) 3.57-3.45 (5H, m) 3.33 (1H, ddd, J=14.4, 6.9, 6.1) 1.80 (3H, s) 1.29 (3H, t, J=

7.2Hz) 1.27 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺。

[1156] (c) (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (174a)

[1157] 将 (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (174) (150mg, 0.42mmol) 用乙醚中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 (R)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (174a) (145mg, 88% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.92 (1H, s) 4.85 (1H, s, 与水重叠) 4.04 (2H, s) 4.02-3.92 (1H, m) 3.62 (2H, q, J=7.2Hz) 3.61 (2H, q, J=7.2Hz) 3.52 (1H, dd, J=13.7, 4.5Hz) 3.39 (1H, dd, J=13.7, 6.9Hz) 1.79 (3H, s) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; MP: 148-150°C。

[1158] 实例 107: (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175) 以及对应的盐酸盐 (175a)



[1160] (a) (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175)

[1161] 使 6-氯基-N⁴, N⁸-二乙基-N²-(2-甲基-烯丙基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,4,8-三胺 (173) (285mg, 0.89mmol) 与 (S)-1-氨基-丙-2-醇在正丁醇中反应。粗产物通过快速柱色谱、使用 PE/EtOAc (5/1) 到 PE/EtOAc (1/1) 的梯度洗脱来纯化, 获得 (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175) (160mg, 50% 产率)。300MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm): 6.50 (1H, t, J=5.6Hz) 6.20 (1H, t, J=5.6Hz) 5.01 (1H, t, J=6.0Hz) 4.95-4.92 (1H, m) 4.90 (1H, br s) 4.85-4.81 (1H, m) 4.75 (1H, t, J=6.1Hz) 4.07-3.94 (3H, m) 3.57-3.45 (5H, m) 3.33 (1H, ddd, J=14.4, 6.9, 6.1) 1.80 (3H, s) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz) 1.27 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺。

[1162] (b) (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (175a)

[1163] 将 (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇 (175) (160mg, 0.44mmol) 用乙醚中的 2M HCl/乙醚来处理, 产生 (S)-1-[4,8-双-乙氨基-6-(2-甲基-烯丙基氨基)-嘧啶并[5,4-d]-嘧啶-2-基氨基]-丙-2-醇盐酸盐 (175a) (150mg, 85% 产率)。300MHz ¹H NMR (CD₃OD, ppm): 4.92 (1H, s) 4.85 (1H, s, 与水重叠) 4.04 (2H, s) 4.02-3.92 (1H, m) 3.62 (2H, q, J=7.2Hz) 3.61 (2H, q, J=7.2Hz) 3.52 (1H, dd, J=13.7, 4.5Hz) 3.39 (1H, dd, J=13.7, 6.9Hz) 1.79 (3H, s) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz)。ESI-MS (m/z): 361 [M+H]⁺; MP: 151-153°C。

[1164] 实例 108: 盐筛选

[1165] 在 1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-

醇(31)的盐筛选中评估的成盐剂(即,酸)以及溶剂在图1中示出。在室温下,将1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇游离碱(31)与1或2摩尔当量的成盐剂在各种溶剂中合并并且必要时加热以便形成澄清溶液。将溶液浓缩至干燥,并且在图1所列的溶剂中、在50mg/mL下评价所得固体在室温以及回流下的溶解度。使形成的任何溶液冷却至低至0℃以诱导结晶。形成固体的混合物予以记录。只大量制备选择的盐(即形成固体的盐);然而,在任何给定的实验中缺乏固体形成并不意味着未曾形成盐。

[1166] 实例109:制备克数量的选定盐31的一般程序(图2)

[1167] 将指定数量的1-(2,6-二甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)游离碱与指定的溶剂混合并且添加合适的摩尔当量的成盐剂;根据需要加热混合物以形成溶液,在加热形成溶液的情况下冷却至室温,然后在室温下搅拌过夜。通过过滤收集结晶产物,用乙醚冲洗(用于由EtOH/Et₂O形成的盐),或用与用于形成盐相同的溶剂或溶剂混合物冲洗。冲洗过的产物在过滤器上短暂干燥,然后在65℃的空气中干燥。盐通过熔点(SRS OptiMelt)或DSC吸热行为、LC/MS、¹H NMR、元素分析以及XRPD来表征。元素分析以及¹H NMR确认所有最初获得的盐的化学计量,其通过在柱C溶剂或溶剂混合物中合并游离碱与成盐剂而制备。

[1168] 关于以下各项的XRPD光谱、XRPD峰值列表以及DSC光谱:31a的盐酸盐,参见图3A-3C;31a的双-盐酸盐,参见图4A-4C;31a的丙二酸氢盐,参见图5A-5C;31a的丙二酸氢Male-A盐,参见图6A-6C;31a的马来酸氢Male-B盐,参见图7A-7C;31a的富马酸氢盐,参见图8A-8C;31a的L(+)酒石酸氢盐,参见图9A-9C;31a的D,L-扁桃酸盐,参见图10A-10C;31a的甲苯磺酸盐,参见图11A-11C以及12A-12C;31a的甲磺酸盐,参见图13A-13C;31a的糖精盐,参见图14A-14C。

[1169] 实例110:由于暴露于湿气的多晶型转化

[1170] 将约10mg的最初获得的多晶型形式的固体置于4mL开口小瓶中。在20mL小瓶中加入约5mL蒸馏水并加热至约50℃,然后盖上小瓶,并将内容物在环境温度下冷却约30分钟。然后将20mL的小瓶打开盖子,将较小的小瓶置于较大的小瓶内,将较大的小瓶重新盖上,将小瓶中的样品暴露并在环境温度下、在约80-95%相对湿度的环境中老化3天。与初始获得的多晶型相比,XRPD以及DSC证实多晶型转化。

[1171] 马来酸盐31d最初以Mal-A(31d-1)形式获得,并且如上所述在环境温度下暴露于>80%湿度三天后转化为Mal-B(31d-2)。

[1172] 甲苯磺酸盐31h最初以Tos-A(31h-1)形式获得,并且在环境温度下暴露于>80%湿度下三天后转化为Tos-B(31h-2)。

[1173] 关于1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的选定盐的克量级制备的概要,参见图2。

[1174] 关于1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇(31)的盐的XRPD光谱、XRPD峰值列表以及DSC光谱,参见图3A-14C。

[1175] 分析表征

[1176] 使用配备有Cu K α 辐射源($\lambda=1.54060^\circ\text{A}$)的Bruker D8Advance X-Ray衍射仪以锁定/耦合模式获得X-射线粉末衍射图。使用9位样品转换器以及LYNXEYE高速检测器。将样品置于零背景硅胶盘架上。步进是 0.05° 。计数时间是每步进1.3秒。

[1177] 使用配有自动采样器的TA Instruments Q1000DSC收集DSC数据。典型地,将样品(~2-5mg)置于气密的铬化铝制样品盘中,并在50mL/min的氮气吹扫下以10°C/min的速率从30°C至300°C扫描。然后以20°C/min的速率,将盘冷却到25°C。

[1178] 实例111:使用麻醉的大鼠肺活量筛选测定法对呼吸频率(RR)、潮气量(V_T)以及乘积分时输出量(MV)的效应

[1179] 麻醉大鼠提供了一种针对呼吸以及心血管活性对化合物进行快速筛选的方法。

[1180] 方法概述:

[1181] 大鼠最初用3%异氟醚麻醉(吸入),并且手术插入股动脉以及静脉插管。一旦插管,大鼠转换为乌拉坦麻醉(1.5g/kg;i.v.),并进行气管切割。放置气管插管后,将它连接到呼吸速度计,记录呼吸气流量,由此得到呼吸频率(RR)、潮气量(V_T)及其乘积分时输出量(MV,也称为 V_E)。手术准备完成后,使动物稳定30分钟,同时连续记录呼吸频率、潮气量、分时输出量、血压以及心率。动脉血气(ABG)是从股动脉收集的动脉血液中获得。在给药之前以及在给予媒介物以及每个剂量的化合物之后6分钟进行ABG测量。筛选的化合物通过静脉插管进行快速注射,然后用盐水冲洗(总给药时间约为30秒),针对心血管功能的改变来监测动物至少6分钟。化合物以确定制剂来制备以便确保最佳溶解度。为此,媒介物对照与所测试的每种化合物的制剂相匹配。筛选的化合物的给药以0.1和/或0.3mg/kg和/或3mg/kg进行。直到所有心血管以及呼吸系统测度量恢复到基线水平,才开始使用下一个剂量。所使用的阳性对照化合物是N-[4,6-二-(n-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基]-N,0-二甲基-羟胺或N-[2,6-二-(n-丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基]-N,0-二甲基-羟胺(均在每个筛选实验结束时给予(0.3mg/kg剂量),以便验证实验并且还充当所筛选的化合物可进行比较的度量。

[1182] 数据分析:

[1183] 通过以30秒平均值(BIN)收集心血管以及呼吸数据来分析数据。将激发前2分钟的数据作图,然后将激发后6分钟的数据作图。

[1184] 表1.通气活性。

[1185]

化合物号	增加的 V_E % @ 0.3 mg/kg IV	峰值比率 @ 0.3剂量*	增加的 V_E % @ 3.0 mg/kg IV	峰值比率 @ 3.0剂量 *
4a	90	0.55		
6a	37	0.29		
8a	31	0.22		
10a	93	0.47		
12a	114	0.70		
14a	88	0.46		
16a	80	0.53		
18a	50	0.38		
20a	107	0.68		
22a	102	0.85		

[1186]

24a	100	0.87	121	1.05
26a	39	0.26	143	0.95
27a	110	0.87		
28a	16	0.12		
31a	69	0.58		
32a	201	0.69		
33a	23	0.14	115	0.71
34a	2	0.01		
36a	34	0.20		
38a	18	0.14	27	0.22
40a	79	0.64	158	1.28
42a	76	0.60	149	1.17
44a	122	0.95	132	1.02
46a	79	0.34	203	0.88
47a	31	0.25		
48a	20	0.12	78	0.45
49a	127	0.73	183	1.05
52a	26	0.16		
54a	165	0.96		
56a	2	0.02		
58a	10	0.08		
60a	15	0.10	119	0.79
62a	40	0.25		
64a	32	0.17	157	0.83
67a	7	0.04	136	0.74
71a	17	0.16	84	0.78
72a	132	0.94	150	1.07
73a	16	0.11	79	0.53
74a	153	0.77	208	1.05
75a	158	0.79	180	0.90
76	37	0.22	71	0.42
77	135	0.55	170	0.77
78	173	0.79	180	0.82
79	56	0.30	162	0.89
80	71	0.36	95	0.48
81	50	0.41	72	0.60
82	102	0.70	132	0.90
83	176	0.86	153	0.75
84	169	1.04	184	1.13
85	69	0.62	83	0.74
86	26	0.20	92	0.78
87	39	0.17	129	0.57
90	26	0.16		
91	16	0.12		
92	49	0.36	148	1.10
94	18	0.13	130	0.91

[1187]

95	138	0.90		
96	70	0.43	96	0.58
97	49	0.26	140	0.75
99	25	0.13	61	0.32
100	33	0.20	139	0.86
101	20	0.08	129	0.52
103	5	0.03	99	0.52
104	33	0.17	98	0.50
105	14	0.07	120	0.63
107	14	0.11	95	0.74
109	21	0.10	10	0.05
111	18	0.15	105	0.90
113	111	0.49	190	0.84
115	60	0.33	151	0.83
117	150	0.82	162	0.88
119	10	0.05	151	0.82
121	0	0.00	38	0.20
123	11	0.07	129	0.87
125	38	0.26	84	0.57
127	81	0.48	108	0.64
129	2	0.01	68	0.48
131	18	0.08	142	0.62
133	35	0.18	111	0.58
135	22	0.11	142	0.68
137	22	0.10	103	0.48
139	90	0.41	114	0.51
141	71	0.32	146	0.67
142	2	0.01	62	0.45
143	81	0.51	150	0.94
144	14	0.08	98	0.50
145	47	0.22	156	0.75
146	9	0.06	121	0.76
147	31	0.20	147	0.93
149	16	0.10	49	0.30
151	0.00	0.00	95	0.44
152	7	0.04	89	0.52
154	40	0.35	103	0.90
155	14	0.05	79	0.30
156	16	0.11	97	0.68
158	68	0.44	120	0.78
159	61	0.36	160	0.95
162	187	0.88	216	1.01
163	88	0.49	144	0.80
165	66	0.61	101	0.93
166	88	0.84	91	0.87
186	37	0.26	90	0.62

[1188]

169	113	0.88	142	1.10
171	17	0.08	175	0.84
172	5	0.03	155	0.90
174	72	0.47	114	0.75
175	75	0.40	134	0.71

[1189] *与N-(2,6-双-丙氨基-嘧啶-4-基)-O,N-二甲基-羟胺硫酸氢盐相比的比率

[1190] 实例112:对接受长期吗啡的大鼠睡眠期间的呼吸暂停呼吸不足指数以及通气的效应

[1191] 中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)以及呼吸不足在长期类鸦片药物治疗的患者中尤其普遍。因此,开发了一种模拟人类疾病的许多特征的慢性类鸦片物质诱导的睡眠呼吸障碍的新颖啮齿动物模型。

[1192] 吗啡在饮用水中、以引起吗啡耐受性的剂量以及持续时间长期向大鼠给予。将硫酸吗啡加入单独饲养的大鼠的饮用水中,从0.1mg/ml吗啡开始,逐渐增加浓度,以使得在开始吗啡暴露的2周内达到0.6mg/ml的最终浓度。在开始吗啡给药后的前三周内,使大鼠适应全身体积描记室。

[1193] 连续测量呼吸频率(fR),潮气量(VT),分时输出量($\dot{V}_E$)以及CSA以及呼吸不足频率以及长度(即每次呼吸暂停的持续时间),同时在全身体积描记室中动物不受限制。在研究期间,动物呼吸室内空气,除了高氧验证研究表明必要以外。通过将腔室连接到恒流真空源产生至少2L/min的偏压腔室空气流量。数据收集开始前,允许动物适应腔室至少1小时的时间。一般来说,大部分的老鼠会在这个时间范围内进入正常的睡眠-觉醒周期。有时,需要更多的时间,直到老鼠安定下来。

[1194] 呼吸波形是由动物与腔室之间交换的空气的膨胀以及收缩产生的。呼吸周期中的空气体积的周期性变化引起穿过体积描记室壁中的校准的呼吸速度计的振荡气流。在每个研究日,在将动物置于腔室中之前,校准每个呼吸速度计(重复三次递送5.0mL体积)。使用PowerLab以及LabChart 7.0来将气流信号放大并连续记录。

[1195] 在交叉设计中给予媒介物或测试化合物(10mg/kg PO)之前以及之后,使用全身体积描记法测量呼吸模式(潮气量、呼吸速率)以及分时输出量(潮气量与呼吸速率的乘积),以及中枢睡眠呼吸暂停的次数以及长度以及呼吸不足的次数。还计算了呼吸周期的变异系数,通气不稳定性指标。根据连接在体积描记室壁上的呼吸速度计所记录的气流波形中存在或不存在运动伪影,时间的时期被分类为“睡眠”或“觉醒”。每小时总计CSA以及呼吸不足的总数以便提供呼吸暂停呼吸不足指数(AHI)。

[1196] 方法:

[1197] 所有手术以及体积描记研究均由Galleon制药公司的IACUC委员会批准。该研究使用植入有双生物电位电极的大鼠,其允许对脑电图(EEG)以及肌电图(EMG)波形进行连续并且同时的遥测记录。评估三种治疗条件对睡眠数量、结构以及质量的影响:基线(未用药物)、(31a) (10mg/kg PO)以及媒介物(等体积PO)。基线以及(31a)治疗研究日是随机的。然而,在每只大鼠完成未用药物以及化合物(31a)评估后,单独使用媒介物进行评估。

[1198] EEG、EMG以及温度植入手术:

[1199] 所有外科手术均采用标准无菌技术。成年雄性Sprague Dawley大鼠用镇静并且止

痛的右美托咪定 (0.1mg/kg皮下), 用于止痛的卡洛芬 (5mg/kg皮下) 以及作为预防性抗生素的头孢曲松 (33mg/kg皮下或静脉内) 预先给药。使用异氟醚氧来诱导并维持麻醉。通过中线剖腹手术, 将遥测植入物的主体缝合到壁层腹膜。4个电极导线 (每一对用作一个生物电位) 通过中线切口离开腹部, 并且皮下贯通到颈部背部。对于EEG导线放置, 将电极连接到穿透头盖骨厚度的两个螺钉 (第一电极的坐标: 在前囟的尾部~5mm, 以及中线的左侧~5mm处; 第二电极: 在前囟的尾部~5mm以及中线右侧~2mm处), 并用牙科粘固剂固定。对于EMG导线放置, 用尼龙缝线将电极固定在颈部肌肉上。使用标准技术来闭合手术伤口。丁丙诺啡 (0.05mg/kg皮下或静脉内) 在手术结束时以及从麻醉恢复之前给予。在手术结束时给予阿替美唑 (0.4mg/kg皮下或静脉内) 以逆转右美托咪定的作用。如有必要, 抗生素以及止痛药在手术后持续3天。在手术后, 在动物用于进一步研究之前, 至少允许1周 (7-10天)。

[1200] EEG、EMG以及温度遥测数据收集:

[1201] 在数据收集期间, 植有遥测仪的老鼠被允许留在居住笼里。来自遥测仪的信号被无线传输到直接置于居住笼下的接收器。每个研究日的上午8点至下午3点记录EEG以及EMG波形。只有在上午10点到下午3点之间收集的数据被用于最终分析。对于每只大鼠, 将三个遥测信号 (EEG、EMG以及温度) 从接收器路由到PowerLab并使用LabChart进行记录。在数据分析部分, 对EEG/EMG信号调节进行了描述。

[1202] 数据分析以及统计方法:

[1203] 睡眠评分:

[1204] 根据遥测仪制造商的建议, 在LabChart软件中校准EEG、EMG以及温度信号。每个信号的采样频率是1K/s。EEG信号在0.3至30Hz之间进行数字带通滤波。使用25Hz的高通滤波器对EMG信号进行滤波、整流并且计算移动平均 (100ms)。所有睡眠评分分析均使用Sleep Sign (Kissei Comtec) 进行。这个软件得以开发并且验证, 并且其识别大鼠睡眠状态的能力是基于以前的研究 ([www dot sleepsign dot com/bibliography dot html](http://www.dot.sleepsign.com/bibliography.html))。

[1205] 这些分析的主要方面是在每个4秒时期中, 量化EMG信号的幅度 (即动物活动水平) 以及EEG δ 波的相对密度 (0.5至4Hz; 主要在NREM睡眠中) 以及EEG θ 波 (6至10Hz; 主要在REM睡眠中)。相对波密度允许在Sleep Sign分析软件中将每个睡眠/觉醒状态 (NREM、REM以及AWAKE) 模板化为AWAKE (相对高频以及低振幅的EEG, 具有高EMG活动), NREM (低频以及高振幅EEG, 低EMG活动) 以及REM (高频以及低振幅EEG, 一般具有比NREM睡眠更低的EMG活动)。一旦模板化, 软件将根据每个4秒的时期在每个状态中所耗费的时间的最小百分比, 为这个时期自动地分配一个睡眠/觉醒状态。完成自动分析后, 研究人员目视评估最终数据分析中使用的每个文件的每个4秒时期, 以确保时期评分的准确性。由Sleep Sign不正确地评分的任何时期都由相同的研究人员手动纠正。然后将催眠图输出到Excel中以允许分析每小时的NREM/REM/AWAKE的相对时间, 觉醒指数, 觉醒发作 (bout) 的数目/小时睡眠, 唤醒/小时睡眠, NREM/REM发作的数目/小时, NREM/REM时期 (epoch) 的数目/小时, NREM/REM发作长度, 以及NREM/REM时期长度。

[1206] 统计分析

[1207] 睡眠发作被定义为NREM或REM睡眠的3个或更多个连续时期 (4-s周期)。觉醒发作被定义为之前是一个或多个睡眠发作的4个或更多个觉醒时期。觉醒被定义为之前是至少3个睡眠时期的3个或更少个觉醒时期。对于每只动物, 将上午10点至下午3点之间的睡眠量、

结构以及质量参数进行平均,并且使用双因素ANOVA分析以及Dunnett事后检验(与未用药物状态相比较)在媒介物对照与测试化合物治疗组之间进行比较。

[1208] 通过量化以下各项来评估睡眠结构:觉醒、NREM睡眠以及REM睡眠所耗费时间的百分比,每小时睡眠的觉醒发作的数目,每小时睡眠的唤醒的数目,觉醒指数(每小时觉醒时期与唤醒的总和),每小时NREM发作的数目,每小时NREM时期的数目,NREM发作长度,NREM时期长度,每小时REM发作的数目,每小时REM时期的数目,REM发作长度以及REM时期长度。

[1209] 通过测量NREM以及REM睡眠期间的EEG谱功率密度($\mu V^2/0.25\text{Hz}$)以及相对功率密度(在0.5–30Hz光谱内)来评估睡眠质量。参见图24。

[1210] 结果:

[1211] 媒介物以及(31a) (10mg/kg PO)对睡眠结构指数的效应。对于每只动物,将上午10点至下午3点期间的这些参数进行平均,并使用Student-Neuman-Keuls事后检验将媒介物与(31a)治疗组进行比较。将基线与(31a)组比较,未检测到睡眠结构的显著差异(图24)。

[1212] 以10mg/kg PO来口服给予1-(2,6-双-甲氨基-8-丙氨基-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-4-基氨基)-2-甲基-丙-2-醇盐酸盐(31a)不与对于睡眠量、结构或质量的任何统计上显著效应相关联。媒介物对于REM睡眠结构的效应可能与治疗研究日的非随机化以及随后的口服灌胃作为不利刺激的预期有关。

[1213] 实例113:对于阻塞性睡眠呼吸暂停的效应

[1214] 使用阻塞性呼吸暂停的两种啮齿动物模型:一种模拟随时间逐渐加重的自发阻塞(自发性阻塞性呼吸暂停模型)并且在另一种模型(诱发阻塞性呼吸暂停模型)中,研究人员保持对定义OSA严重性的变量的控制,例如呼吸暂停频率(f_{OA})以及呼吸暂停持续时间(OA_t)。

[1215] 大多数研究使用自发性阻塞性呼吸暂停模型进行,其中将大鼠置于背卧位(仰卧位),并允许在室内空气中自发呼吸。空气流量通过全身体积描记连续测量。大多数麻醉并且仰卧的大鼠表现出正常的呼吸模式,为了诱发自发反复阻塞,每只大鼠的颈部是腹侧弯曲的并保持在水平面以上 25° 至 30° 。 OA 定义为伴有呼吸努力(例如,经胸食道吸气压力增加)的超过2个呼吸周期的无气流期。颈部弯曲后,正常呼吸逐渐被多次上部气道阻塞所中断($f_{OA} 30 \pm 3h^{-1}$ (平均值 $\pm$ SEM),范围:13至 $94h^{-1}$; $OA_t 11 \pm 3s$,范围:6至15s)。 OA 严重性进一步通过阻塞期间血红蛋白氧饱和度的峰值变化来量化($\Delta SpO_2: -20 \pm 1\%$,范围:-11到-31%)。丛集性 OA 经常被长时间的正常呼吸所间隔开,当相关的传入/效应反射(例如,化学感受器驱动导致对颊舌肌的驱动增强)达到重建开放上部气道所需的阈值时,所述正常呼吸可能返回。

[1216] 方法:

[1217] 所有的动物实验根据Galleon Pharmaceuticals, Inc.的机构动物护理以及使用委员会(IACUC)批准的方案进行。所有实验程序在全身麻醉下进行。所有实验均为非存活程序,在实验结束时,在动物从麻醉中恢复之前对动物实施安乐死。使用两种阻塞性呼吸暂停的啮齿动物模型,一种模拟随时间逐渐加重的自发性阻塞(自发性阻塞性呼吸暂停模型),另一种模型是研究人员保持对限定OSA严重性的参数(例如 f_{OA} 以及 OA_t)的控制,并通过直接控制这些参数来控制氧合血红蛋白去饱和作用(诱发阻塞性呼吸暂停模型)。

[1218] 所有自发性阻塞性呼吸暂停模型的常见麻醉:

[1219] 最初在啮齿动物麻醉诱导室中使用97%氧气(O_2)中的3% (刻度设定) 异氟醚将大鼠麻醉以便于手术器械应用。当老鼠变成平卧时,将它们从腔室中取出,并以背卧位(仰卧位)放置在加热垫上。用98%氧气中的2%异氟醚来保持麻醉,并使大鼠在室内空气中自发呼吸。在器械应用后,将异氟醚缓慢停药,给予乌拉坦(1.5至1.8g/kg, IV)以便不间断地保持麻醉。此时停止补充氧气。

[1220] 所有模型的常见器械应用:

[1221] 将股动脉插管以允许连续记录动脉血压并且间歇采血以进行pH以及血气分析,并且对测试样品血浆浓度进行单时间点定量。将股静脉插管以允许给予测试化合物以及流体支持。将动脉套管连接至肝素化的盐水填充压力传感器。动脉压波形以2K/秒来采样并在0-1000Hz之间进行带通滤波。使用LabChart中的循环测量函数来计算心率,并使用加权比率 $1/3\max + 2/3\min$ 的平均值来计算平均动脉血压(MAP)。

[1222] 自发性阻塞性呼吸暂停模型:

[1223] 在股动脉插管之后,将大鼠以背卧位定位在头部外露式体积描记室内以允许连续记录呼吸气流波形。通过使每条管线穿过腔室中的端口,将动脉以及静脉管线外置化。通过手术切除来暴露食管的颈段并轻轻地与周围组织分离。在食道中产生一个小切口,以允许插入盐水填充的PE-205管,并连接到盐水填充压力传感器。将管材推进到食管的胸段,达到检测最大吸气压力波动而不影响呼吸模式的程度。将双极EMG电极插入到直接在舌骨顶端的颞舌肌中,并将地线连接到附近的皮肤上。将EMG_{GG}活动数字化并以4K/s来采样,放大,过滤(带通:高截止频率:2500Hz,低截止频率120Hz),并且整流并且计算移动时间平均(60ms)。以5mL/kg/min的速率静脉输注50%羟乙基淀粉/50%生理盐水作为流体支持。

[1224] 在开始基线数据记录期之前,一小时过去以允许生理稳定。在稳定性期开始时,大多数麻醉并且仰卧的大鼠表现出正常的呼吸模式,为了诱发自发反复OA,每只大鼠的颈部是稍微腹侧弯曲的并保持在水平面以上25°至30°。OA定义为超过2个呼吸周期的无气流期,伴有呼吸暂停期间发生吸气的证据(例如增加的经食管吸气压力(PTP)以及EMG_{GG}吸气突发振幅)。

[1225] 量化OA严重性的研究参数:

[1226] 通过每小时OA的数目($f_{OA} \text{ h}^{-1}$),每次呼吸暂停的平均持续时间(OA_t ,秒)以及呼吸暂停相关的血红蛋白氧饱和度(ΔSpO_2 ,%)的平均降低来量化OA严重度。通过测量呼吸暂停过程中的移动时间平均(100ms) EMG_{GG}突发振幅($\mu V \cdot s$)的峰值变化来量化对阻塞的响应。

[1227] 评估生理状态的研究参数:

[1228] 在呼吸暂停周期期间以及各个周期之间评估生理状态,但不进行定量的参数是动脉血压(mmHg),呼吸气流(L/s),PTP(mmHg),经皮血红蛋白氧饱和度(脉搏血氧饱和度, SpO_2 ,%)。这些参数在每个实验中以波形来连续记录。从这些波形得出并且也被认为是“连续测量”的研究变量是MAP、fH、fIR、VT、 $\dot{V}_E$,以及在每次吸气时的 ΔPTP 。间歇测量的研究参数是直肠温度(°C)以及来自动脉血气分析的动脉pH, $PaCO_2$ (mmHg), PaO_2 (mmHg), SpO_2 (%)。

[1229] 持续气道正压(CPAP)的模型验证:

[1230] 持续气道正压(CPAP)是OSA患者的一线治疗,并且向作为阳性对照的一部分大鼠

给予。使大鼠戴上覆盖鼻子而不覆盖嘴的定制面罩。因此,产生了正压流动的回路,强制空气通过鼻孔进入上部气道并通过嘴部排出。在整个呼吸周期中施加恒定的正压力,产生稳定状态的偏流,由此使用正常的吸气压力使每只大鼠通气。第一个实验的目标是验证模型作为具有足够敏感性的工具,以检测fOA的递增下降,同时递增地提高CPAP支持水平。使用分辨率为 $\pm 0.1 \text{ cmH}_2\text{O}$ 的定制阀门来控制CPAP水平。将CPAP压力缓慢增加(0、0.5、1.0、1.5、2.0以及 $4.0 \text{ cmH}_2\text{O}$)。在记录研究参数的同时使大鼠在每个压力下保持30分钟。在第二项研究中,目标是确定CPAP对OA严重性的正性效应是否事实上是暂时的,正如对于人类所描述的那样。在基线条件下,在30分钟的 $4 \text{ cm H}_2\text{O}$ 的CPAP支持下,然后在停止CPAP支持的最终30分钟内,记录研究参数(图18-25)。

[1231] 在此引用的每个专利、专利申请以及出版物的披露内容通过引用整体结合在此。虽然已经参照具体实施例披露了本发明,但是本领域技术人员可以设计出本发明的其他实施例以及变化,而不偏离本发明的真实精神以及范围。所附权利要求旨在理解为包括所有这类实施例以及等效变化。

成盐剂 (pKa)	随成盐剂、化学计量比、溶剂以及温度变化的溶解度以及固体形成行为																	
	MEK	MIBK	EtOAc	iPrOAc	水	庚烷	MTBE	环己烷	甲苯	MeOH	EtOH	nPrOH	iPrOH	nBuOH	2-BuOH	iAmOH	THF	ACN
H ₂ SO ₄ 1:1 <1, (-10)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	I (ref.)	I (ref.)
					X					X	X	X						
H ₂ SO ₄ 2:1 <1, (-10)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	I (ref.)
					X					X	X	X						
HCl 1:1 <1, (-7)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	S (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	PS (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)		S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	PS (ref.)	S (ref.)
					X						X	X	X	X	X	X	X	X
HCl 2:1 <1, (-7)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	PS (ref.)	I (ref.)	I (ref.)
					X					X								
MsOH 1:1 <1, (-19)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	S (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	PS (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	S (ref.)
										X	X	X	X	X	X	X		X
MsOH 2:1 <1, (-19)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	S (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)	I (rt.)
	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	S (ref.)	I (ref.)	I (ref.)
										X	X	X	X	X	X	X		
TsOH 1:1 <1, (-134)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	PS (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	PS (rt.)	I (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)	S (rt.)
				S (ref.)	熔解	I (ref.)	S (ref.)	熔解	S (rt.)									
				X	(ref.)		X	(ref.)										
	S = 可溶			PS = 部分可溶			I = 不可溶			X = 观察到的固体								

图1A

随成盐剂、化学计量比、溶剂以及温度变化的溶解度以及固体形成行为																		
成盐剂	MEK	MBK	EtOAc	iPrOAc	水	庚烷	MIBK	环己烷	甲苯	MeOH	EtOH	nPrOH	iPrOH	nBuOH	2-BuOH	iAm	THF	ACN
糖精 1:1 (1.6)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	PS (rt)	I (rt)
	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)
丙二酸 1:1 (2.9, 5.7)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)
	S (ref)	S (ref)	S (ref)	PS (ref)	S (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	PS (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)
马来酸 1:1 (1.9, 6.07)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (+1°)	X	X	X	X	X	X	X	X
	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	S (rt)	PS (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	PS (rt)	PS (rt)
	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S-oil	I (ref)	I (ref)	I (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)
L-酒石酸 1:1 (2.89, 4.4)	X	X	X	X	(ref)	(ref)	(ref)	(ref)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)
	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	S (ref)	S (ref)	I (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)
雷马酸 1:1 (3.0, 4.4)																		
	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)
	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	I (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	PS (ref)	S (ref)	I (ref)	I (ref)
DL-扁桃酸 1:1 (3.4)																		
	S (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	PS (rt)	I (rt)	I (rt)	I (rt)	PS (rt)	I (rt)	I (rt)	S (rt)	I (rt)
	X (+1°)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	I (ref)	I (ref)	S (ref)	PS (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)	S (ref)
	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X (+1°)	X	X	X	X	X	X	X	X
(r.t.) = 室温 (ref) = 回流 S = 可溶 PS = 部分可溶 I = 不可溶 X = 观察到的固体																		

图1B

A	B	C	D	E	F	G	H
盐	游离碱(g)	溶剂	产量(g)	主要吸热峰(°C)	理论值	实验值	¹ H NMR 溶剂
HCl (31a)	1.0	1:20 EtOH/Et ₂ O (31 mL/g)	1.0	213.47	C: 48.58 H: 7.34 N: 30.21	C: 48.38 H: 7.34 N: 30.12	CD ₃ OD
Bis HCl (31b)	14.0	1:13 EtOH/Et ₂ O (14 mL/g)	16.4	213.23, 241.38)	C: 44.23 H: 6.93 N: 27.51	C: 44.24 H: 6.81 N: 27.42	CD ₃ OD
丙二酸氢盐 (31c)	0.9	20:1 EtOAc/EtOH (35 mL/g)	1.1	148.82, 159.16	C: 49.31 H: 6.90 N: 25.55	C: 49.26 H: 6.88 N: 25.65	CD ₃ OD
马来酸氢盐 (31d-1) (形式Mal-A)	1.5	1:16 EtOH/Et ₂ O (28 mL/g)	1.8	105.20 118.86 (放热) 153.14 158.28	C: 50.66 H: 6.71 N: 24.87	C: 50.57 H: 6.66 N: 24.69	CD ₃ OD
马来酸氢盐 (31d-2) (形式Mal-B)		来自Mal-A 对湿气的暴露		159.04			
富马酸氢盐 (31e)	1.5	EtOH (23 mL/g)	1.8	232.36	C: 50.66 H: 6.71 N: 24.87	C: 50.56 H: 6.67 N: 24.95	CD ₃ OD
L (+)-酒石酸氢盐 (31f)	1.5	1:16 EtOH/Et ₂ O (28 mL/g)	1.8	215.71	C: 49.05 H: 7.00 N: 26.12	C: 48.95 H: 7.16 N: 26.12	DMSO
D,L-扁桃酸盐 (31g)	1.5	1:16 EtOH/Et ₂ O (28 mL/g)	2.0	163.04	C: 56.78 H: 7.04 N: 23.03	C: 56.86 H: 7.04 N: 23.12	CD ₃ OD
甲苯磺酸盐 (31h-1) (Tos-A)	1.2	MTBE (15 mL/g)	1.6	110.34	C: 52.16 H: 6.76 N: 22.12 S: 6.33	C: 52.23 H: 6.82 N: 22.32 S: 6.34	CD ₃ OD
甲苯磺酸盐 (31h-2) (Tos-B)	1.2	来自Tos-A对 湿气的暴露		51.18			
甲磺酸盐 (31i)	1.5	MeCN (15 mL/g)	1.2	183.52	C: 44.64 H: 7.02 N: 26.03 S: 7.45	C: 44.67 H: 7.09 N: 26.13 S: 7.27	CD ₃ OD
糖精盐 (31j)	1.2	1:16 EtOH/Et ₂ O (30 mL/g)	1.7	204.96	C: 51.05 H: 6.04 N: 24.35	C: 51.09 H: 6.06 N: 24.36	DMSO

图2

31a, 盐酸盐形式的XRPD

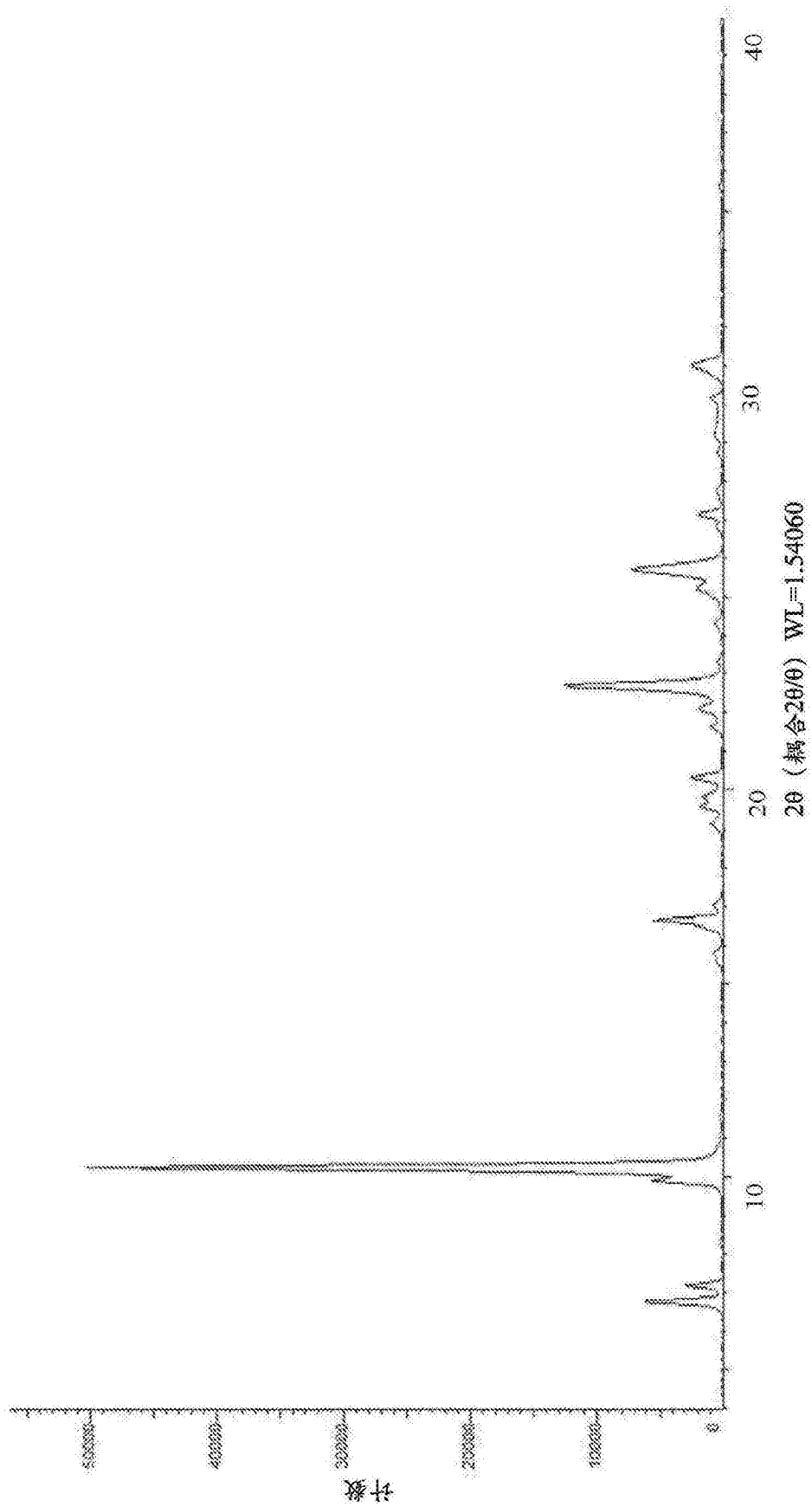


图3A

31a, 盐酸盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
6.78	13.02681	12.2
7.19	12.28934	5.8
9.92	8.91107	10.9
10.24	8.63187	100
16.63	5.32583	10.9
19.59	4.52644	3.7
19.82	4.47601	3.2
20.32	4.36694	4.9
22.13	4.01431	3.7
22.71	3.91184	24.8
25.24	3.52565	4.2
25.72	3.46098	14.4
27.14	3.28345	3.9
30.99	2.88319	4.9

图3B

样品: L100108-1-1
大小: 3.6800 mg

31a, 盐酸盐形式的DSC

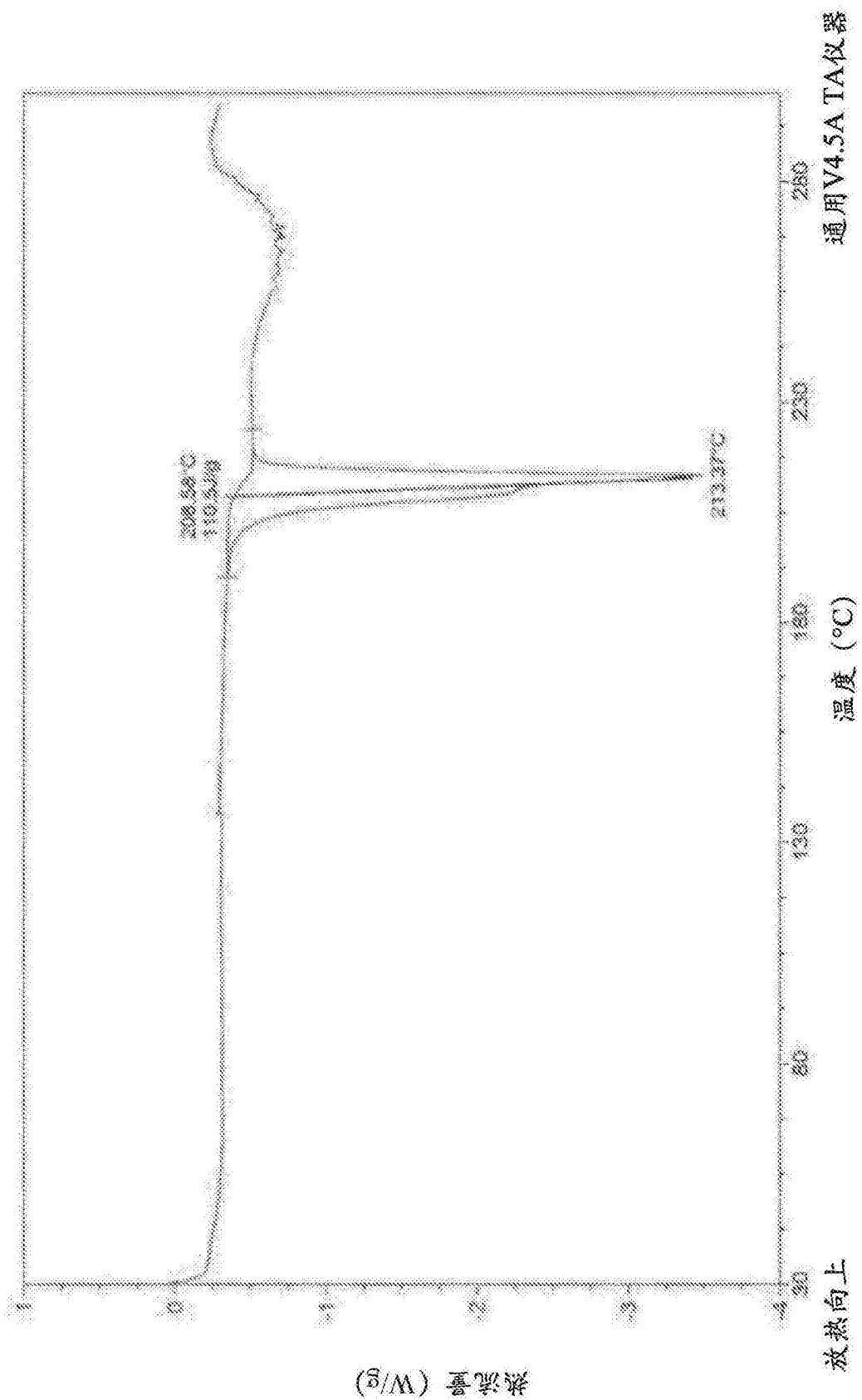


图3C

31b, 双盐酸盐形式的XRPD

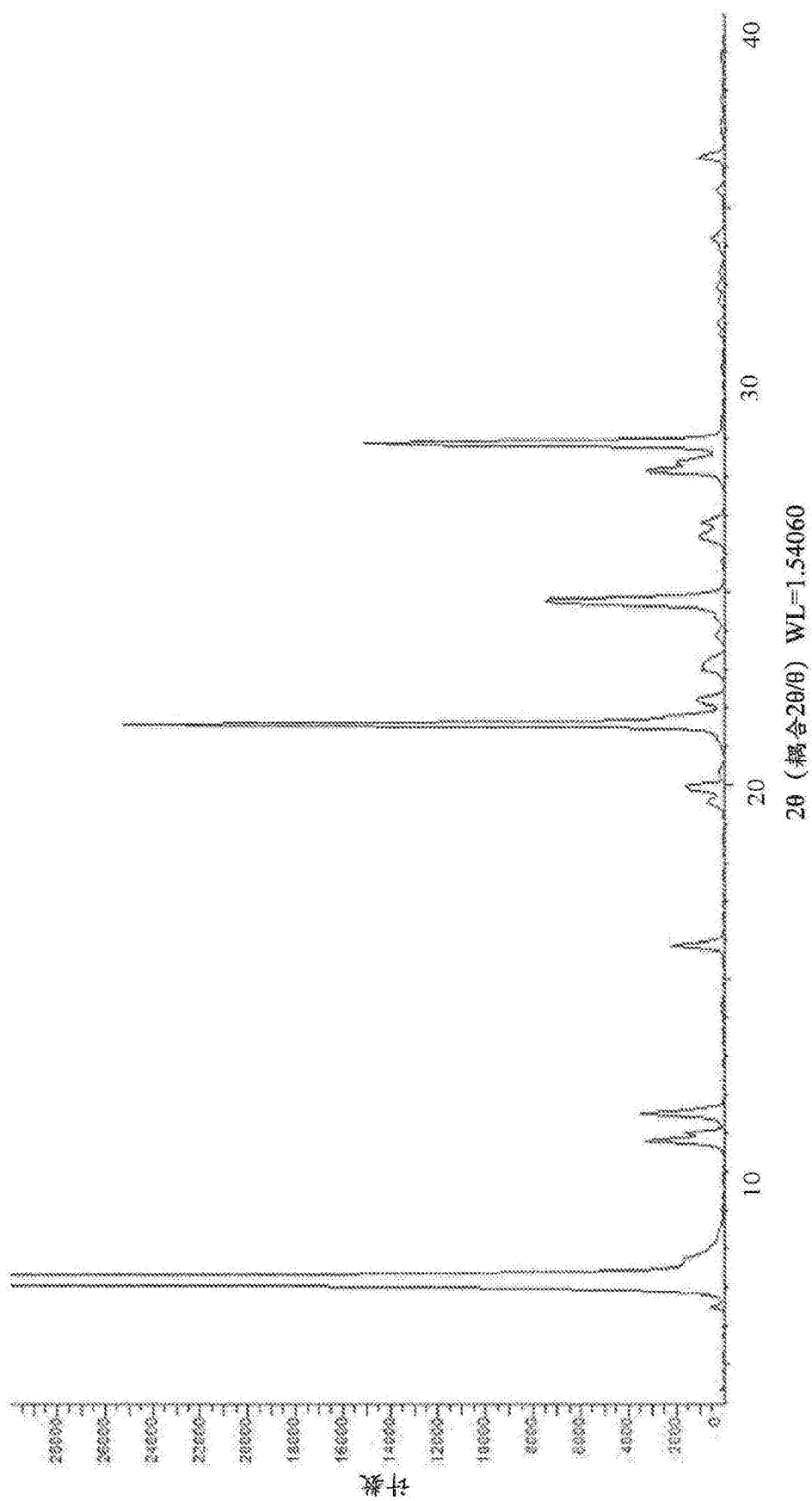


图4A

31b, 双盐酸盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $^{\circ}$ A	相对强度, %
7.20	12.27252	100
10.80	8.18326	1
10.97	8.06214	0.4
11.50	7.68791	1
15.85	5.58721	0.6
19.94	4.44923	0.4
21.58	4.11506	7.5
24.78	3.59028	2.3
26.83	3.32073	0.3
28.18	3.16451	1
28.88	3.0895	4.5

图4B

样品: JK-1171
大小: 2.9440 mg
方法: Lauren

31a, 双盐酸盐形式的DSC

文件: P:\100116FF\DSC\JK-1171.001

操作员: Lauren

DSC

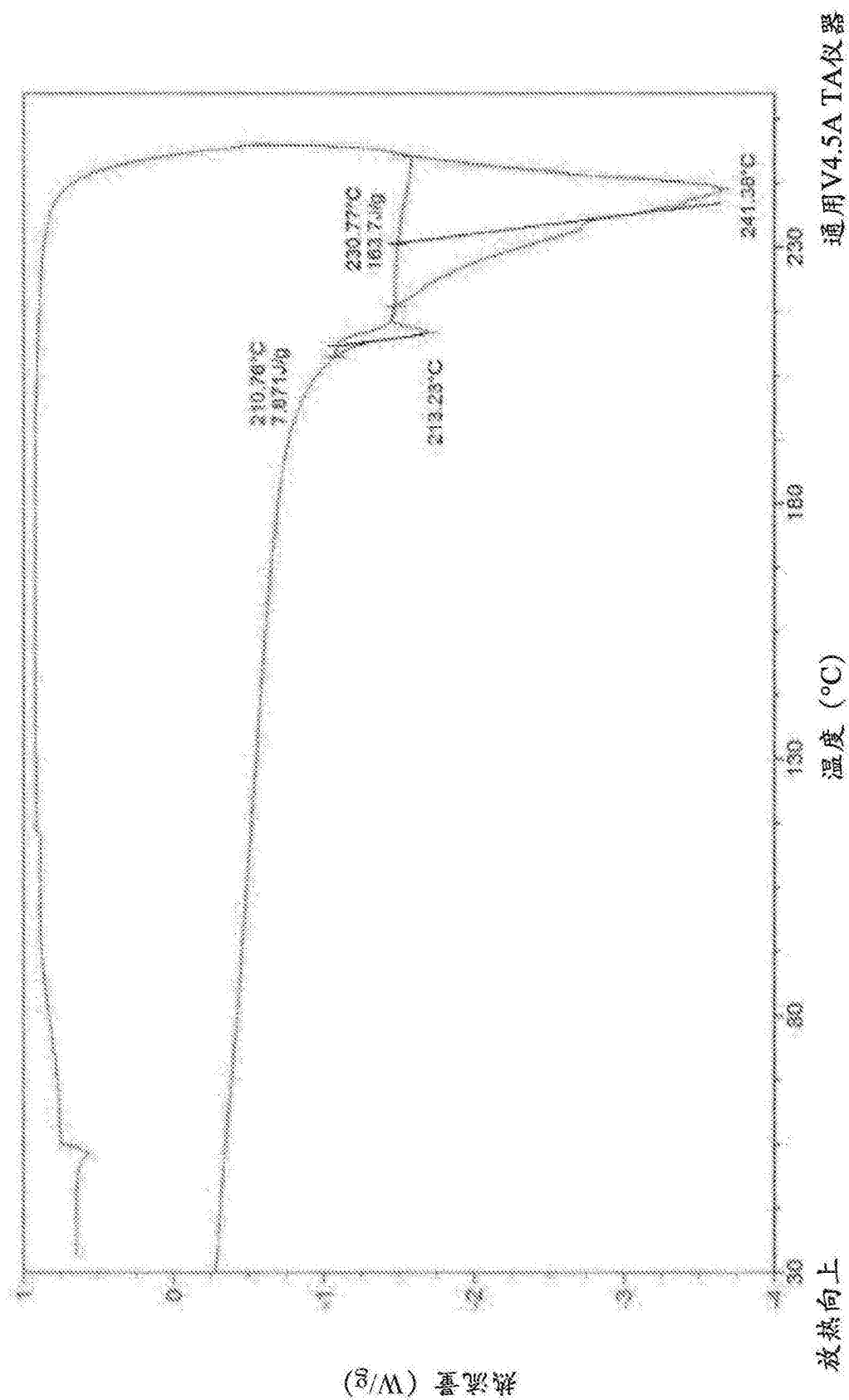


图4C

31c, 丙二酸氢盐形式的XRPD

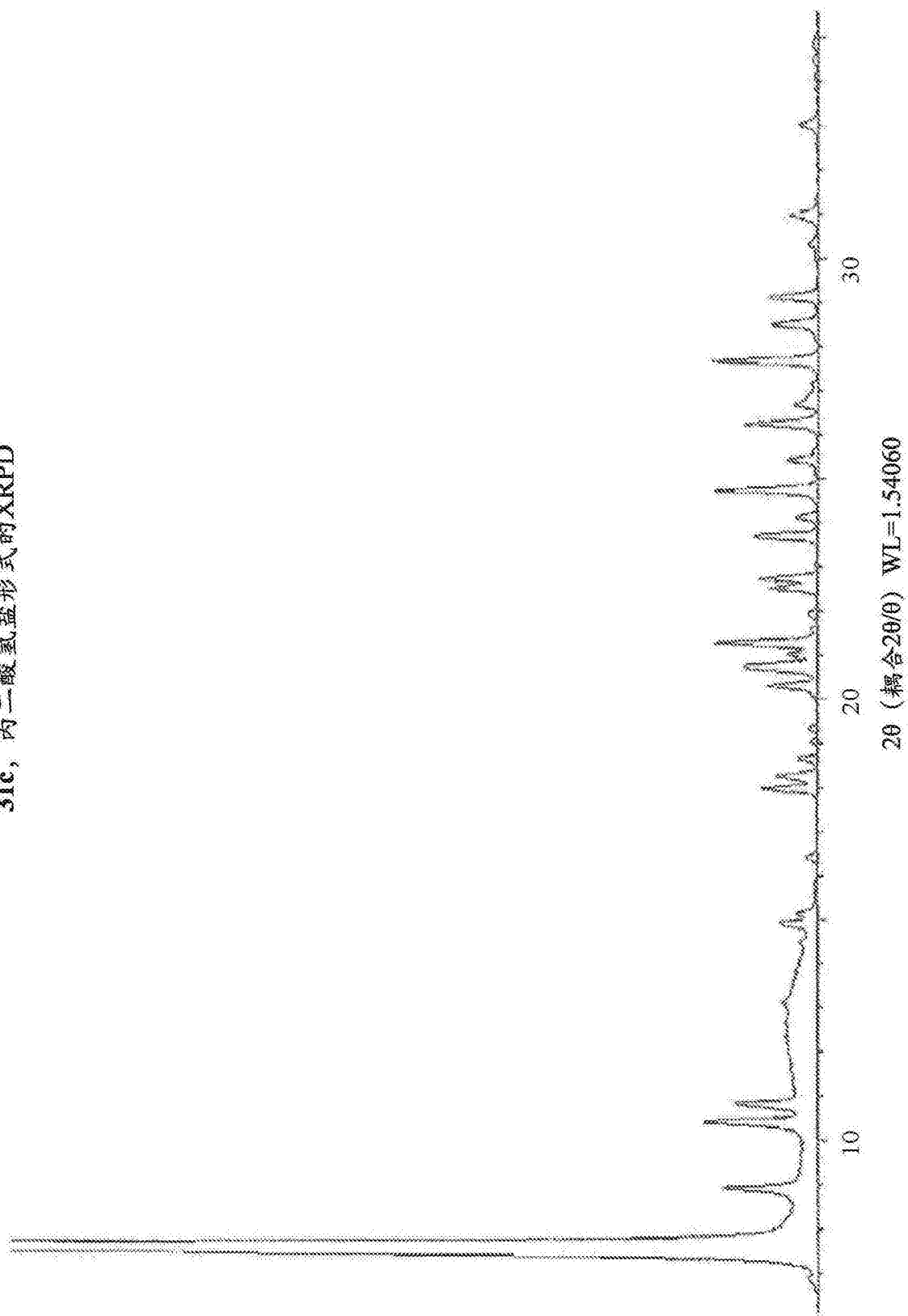


图5A

31c, 丙二酸氢盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
7.59	11.63447	100
8.92	9.90534	2
10.40	8.49625	2.4
10.80	8.18579	1.8
17.98	4.92979	1.2
20.30	4.37071	1
20.74	4.27862	1.6
21.28	4.17159	2.2
22.73	3.90913	1.3
23.67	3.7552	1.3
24.73	3.59764	2.3
26.23	3.3949	1.6
27.67	3.22152	2.4
28.48	3.13163	1
29.12	3.06452	1.1

图5B

31c, 丙二酸氢盐形式的DSC

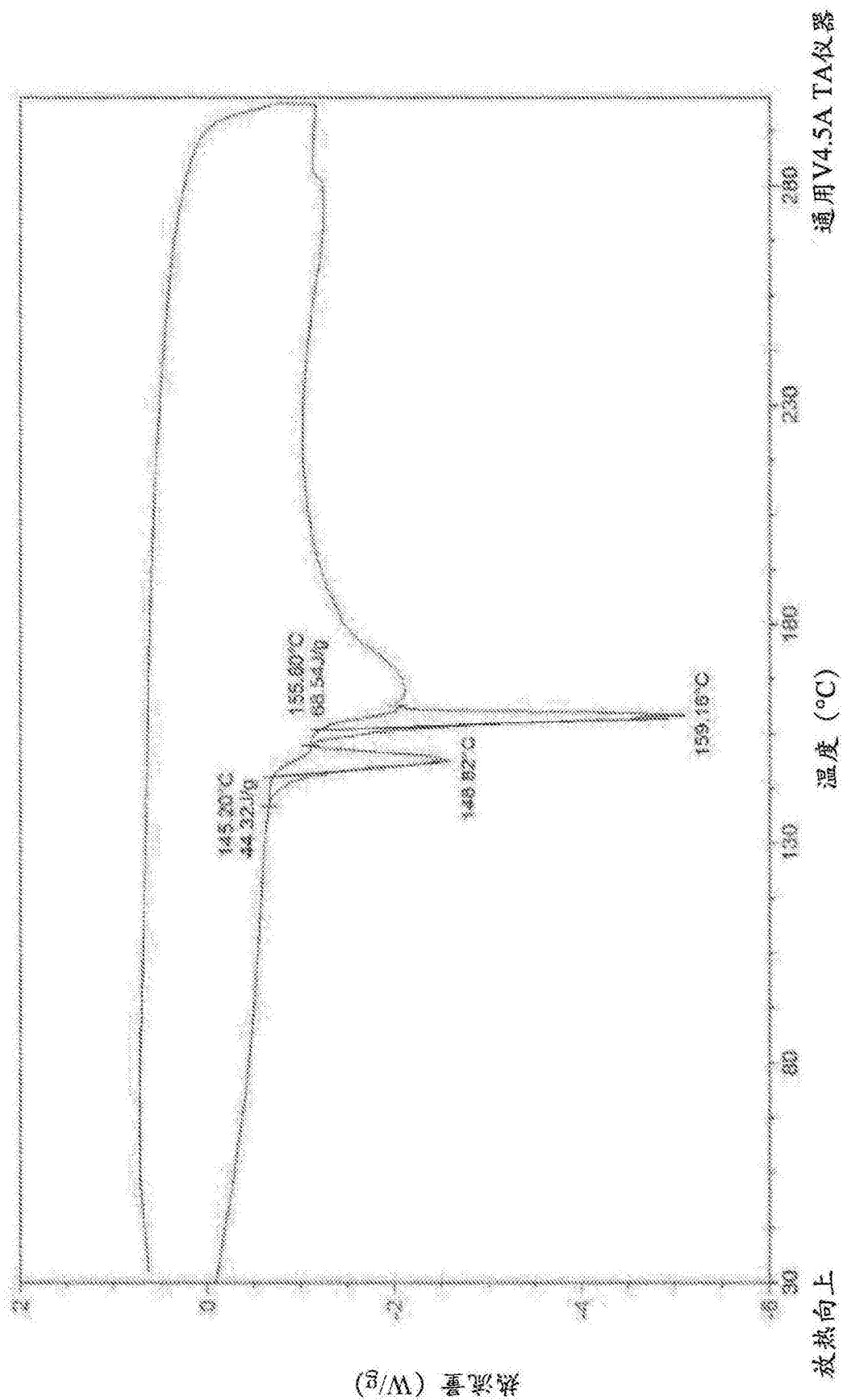


图5C

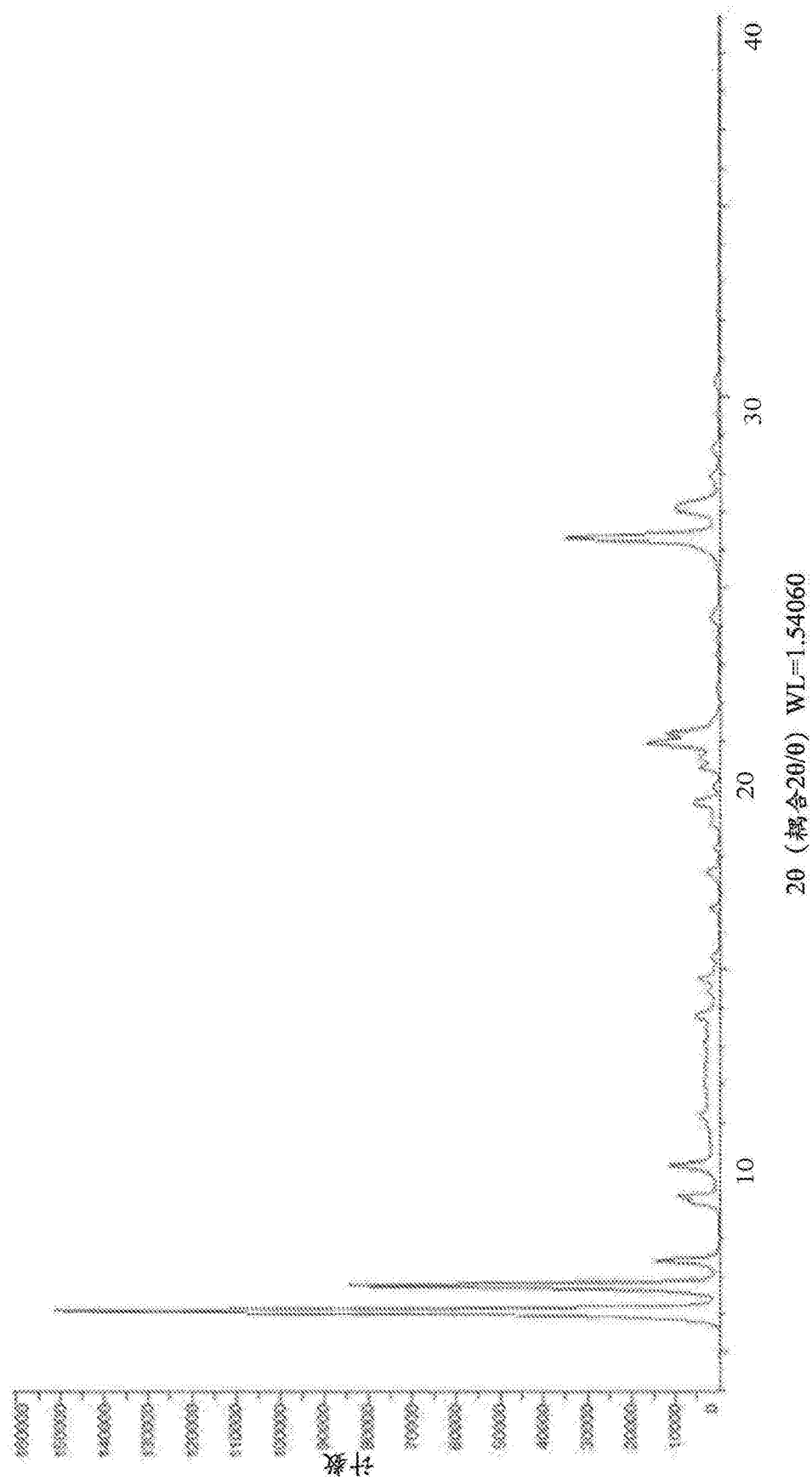
31d-1, 马来酸氢盐形式Mal-A的XRPD

图6A

31d-1, 马来酸氢盐形式Mal-A的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $\text{\AA}$	相对强度, %
6.08	14.52263	100
6.74	13.10492	56.4
7.40	11.94069	8.9
8.94	9.87886	4.3
9.08	9.73529	5.5
9.89	8.9369	8.1
19.39	4.57431	4
20.93	4.24119	9.85
21.18	4.19183	7.3
26.31	3.38423	24.1
27.12	3.28575	7.1

图6B

31d-I, 马来酸氢盐形式Mal-A的DSC

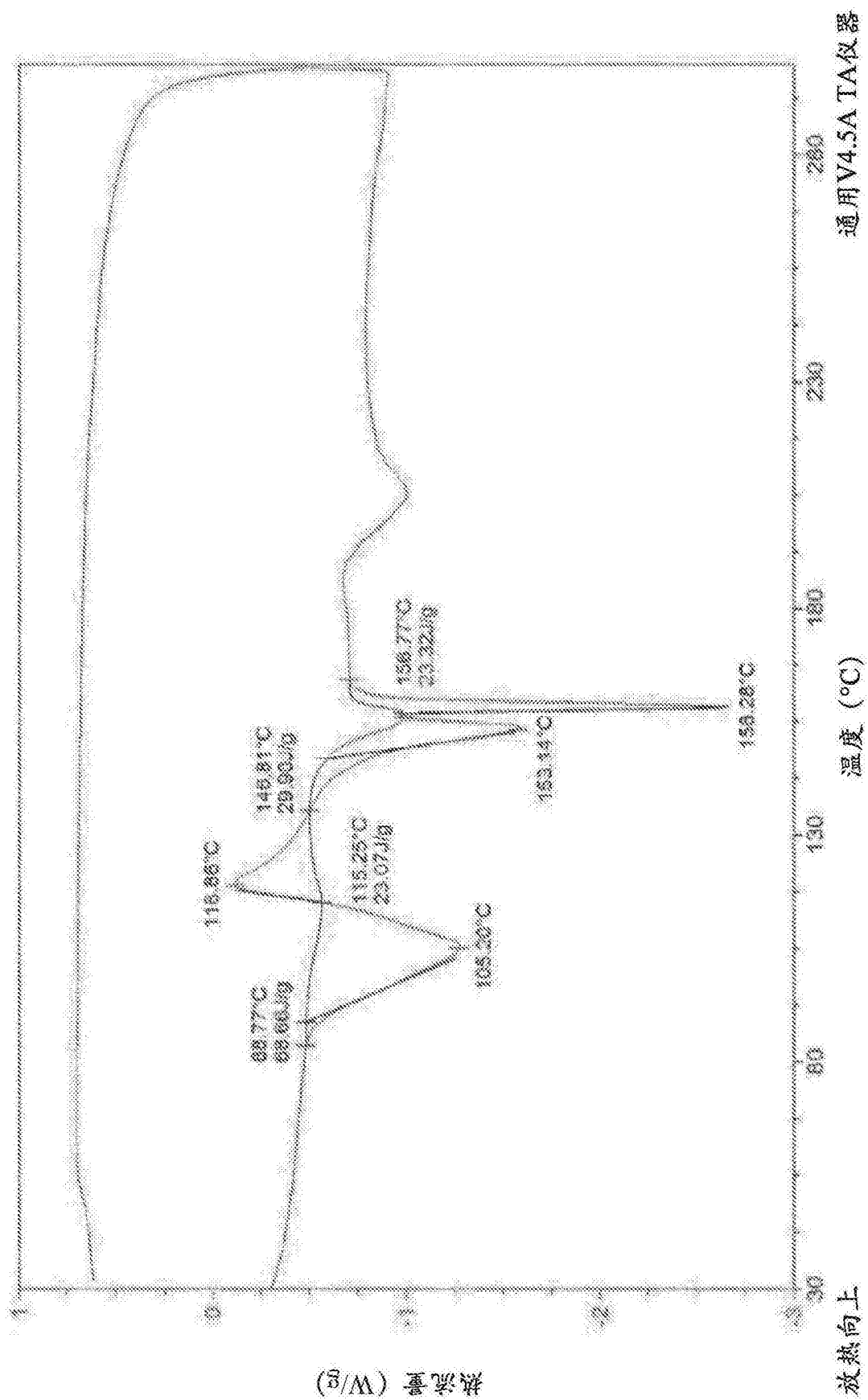


图6C

31d-2, 马来酸氢盐形式Mal-B的XRPD

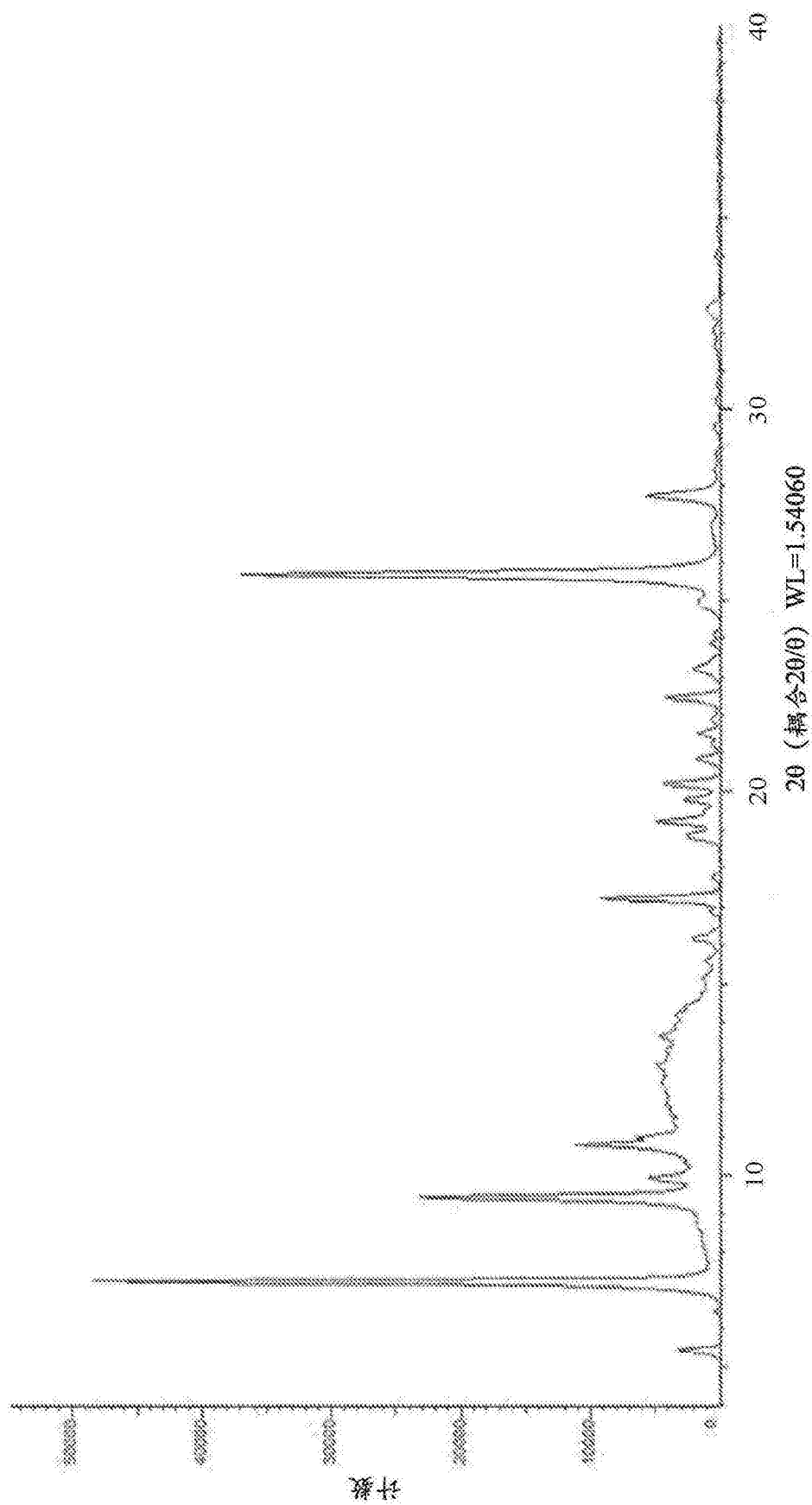


图7A

31d-2, 马来酸氢盐形式Mal-B的选择XRPD峰值列表

角, 2θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
5.45	16.21189	5
7.24	12.19919	100
9.43	9.37101	45
10.79	8.19325	6.7
16.20	5.46745	3.6
17.21	5.14751	16
18.84	4.70602	4.5
19.23	4.61256	9
19.80	4.48068	5
20.21	4.38948	7.5
22.48	3.95265	8.9
23.23	3.82667	5.2
25.67	3.4673	89.9
27.73	3.21485	14

图7B

31d-2, 马来酸氢盐形式Mal-B的DSC

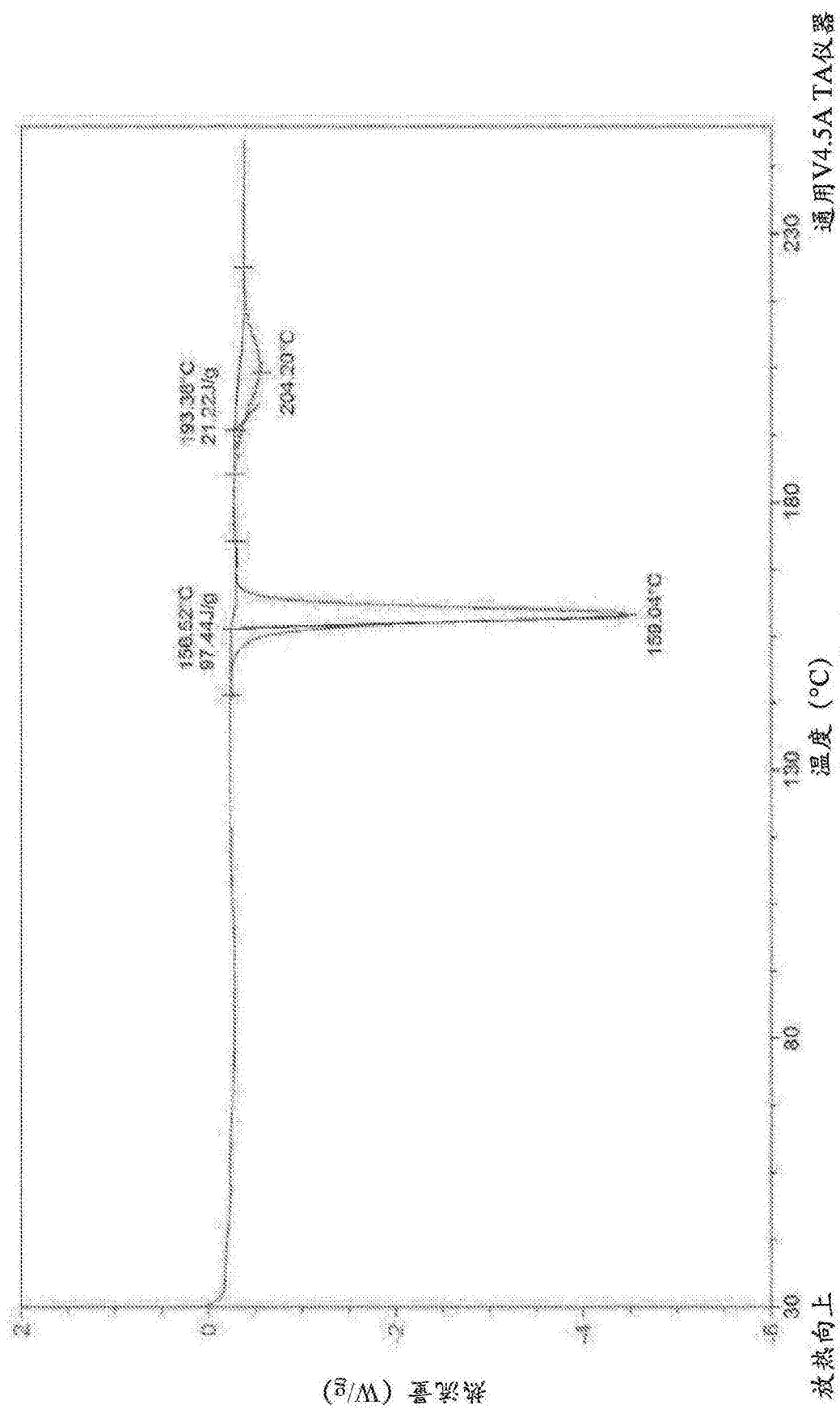


图7C

31e, 富马酸氢盐形式的XRPD

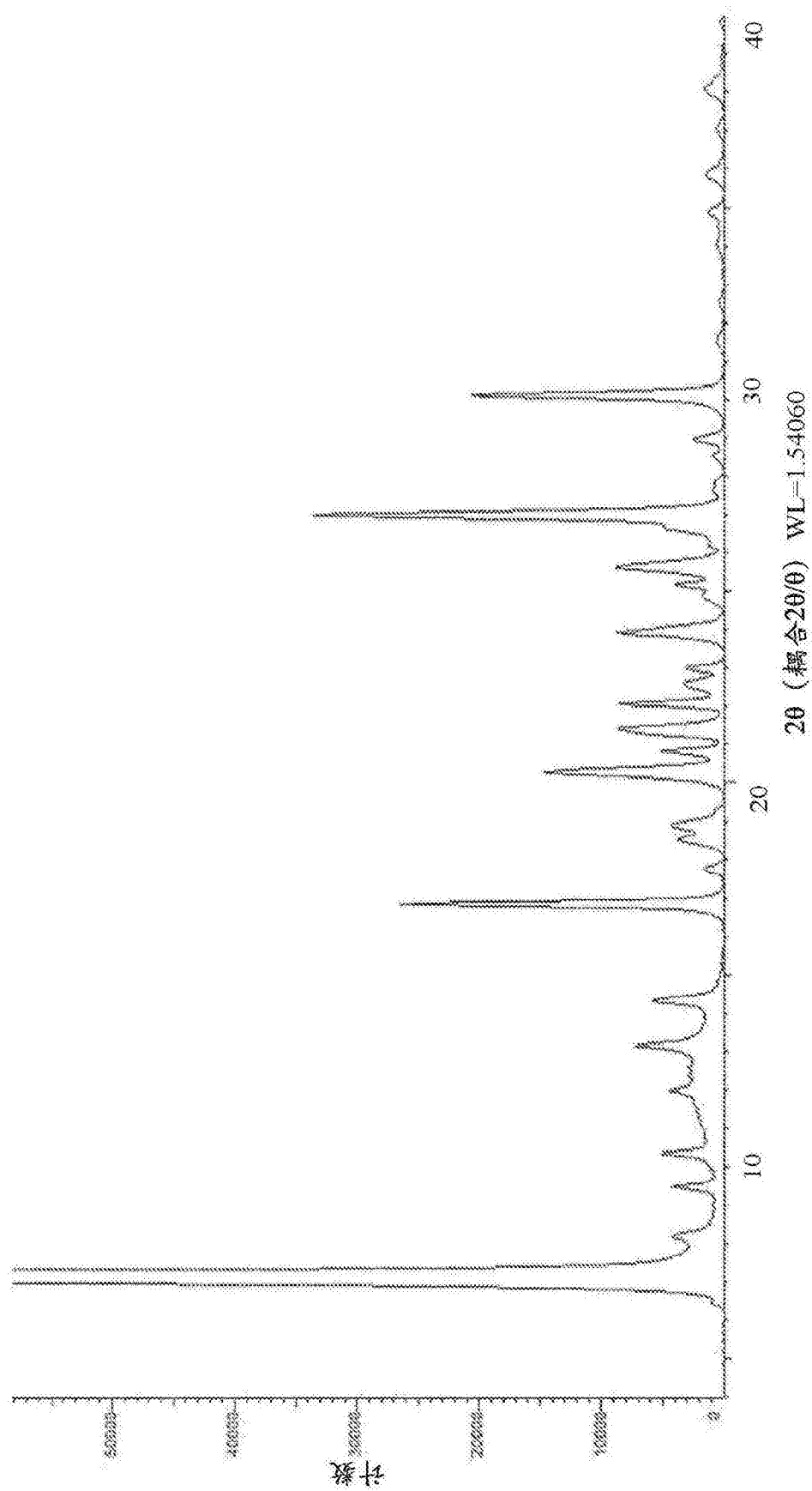


图8A

31e, 富马酸氢盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
7.18	12.31057	100
10.34	8.54465	1.1
13.19	6.74397	1.6
14.28	6.1978	1.1
16.84	5.26205	6.1
20.28	4.37553	3.4
20.81	4.26428	1.2
21.39	4.15	2
22.08	4.02316	1.8
23.94	3.71411	1.9
25.63	3.47318	2
26.97	3.30309	7.7
30.11	2.96552	4.7

图8B

31e, 富马酸盐形式的DSC

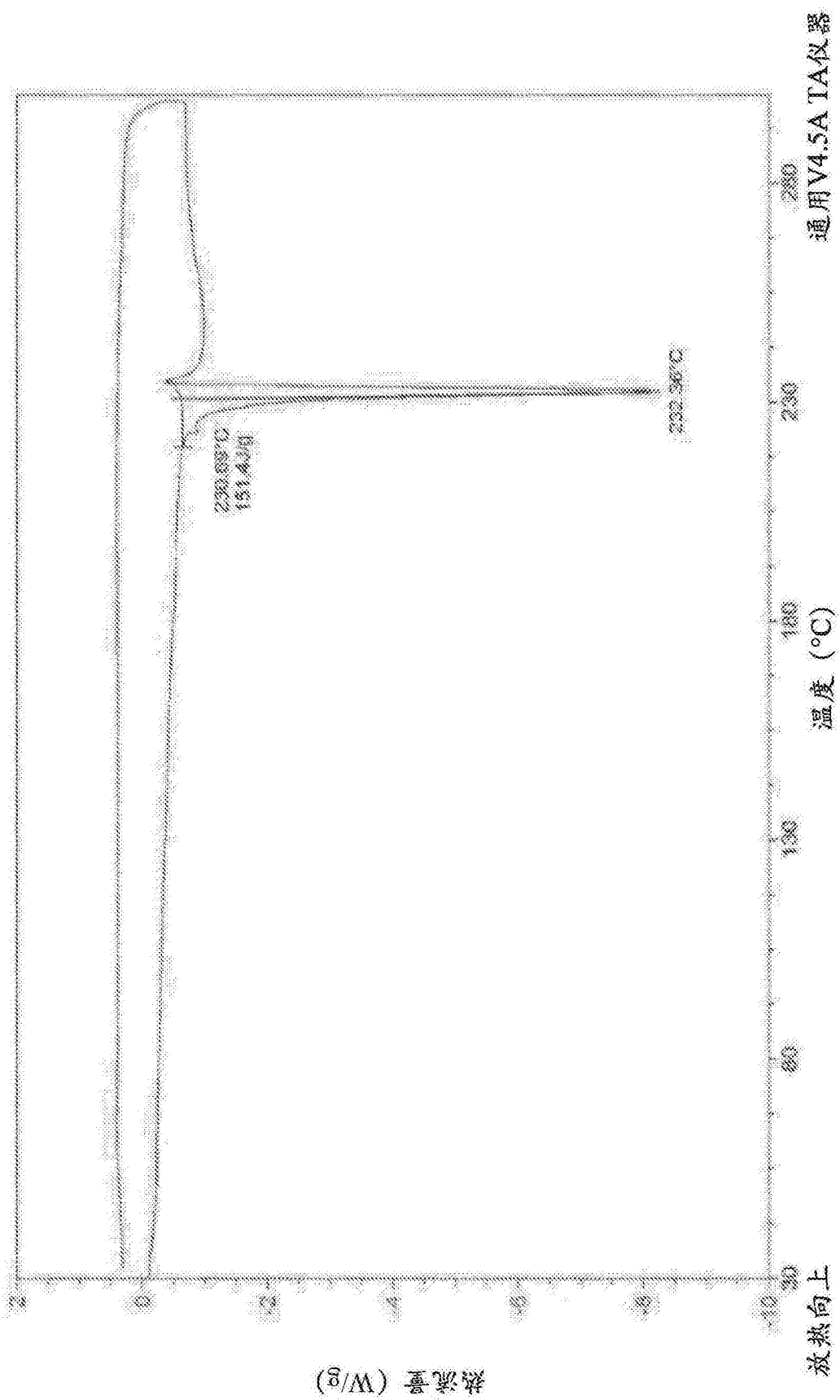


图8C

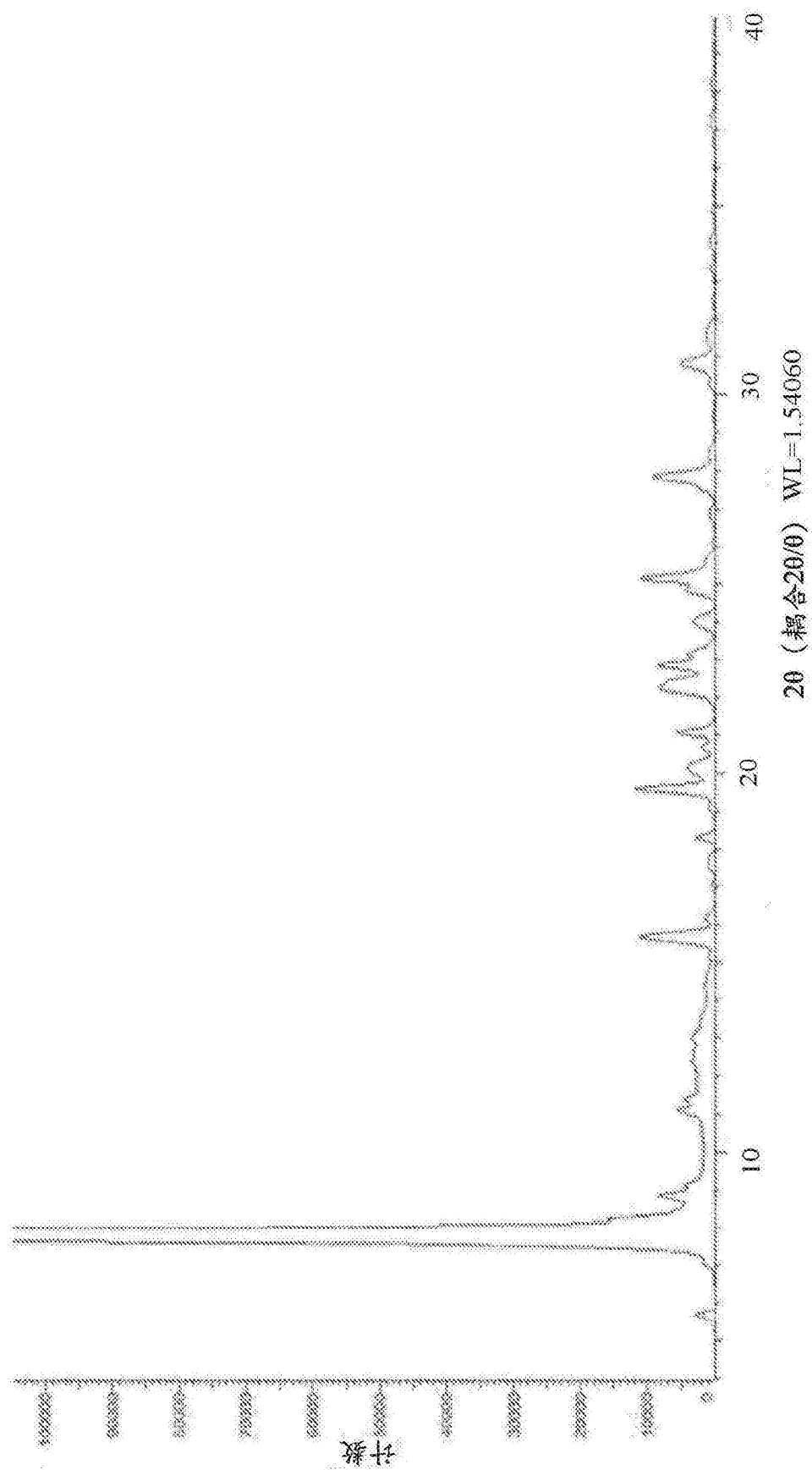
31f, L(+)-酒石酸氢盐形式的XRPD

图9A

31f, *L*(+)-酒石酸氢盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $^{\circ}\text{\AA}$	相对强度, %
7.80	11.32371	100
8.83	10.00916	1.28
9.09	9.7195	0.7
11.09	7.9704	0.9
15.67	5.6515	1.7
19.59	4.52881	1.9
20.11	4.41252	0.7
21.08	4.21114	0.9
22.34	3.97692	1.2
22.87	3.88501	1.4
25.11	3.54371	1.6
27.82	3.20476	1.5
30.82	2.89875	0.8

图9B

3If, L(+)-酒石酸氢盐形式的DSC

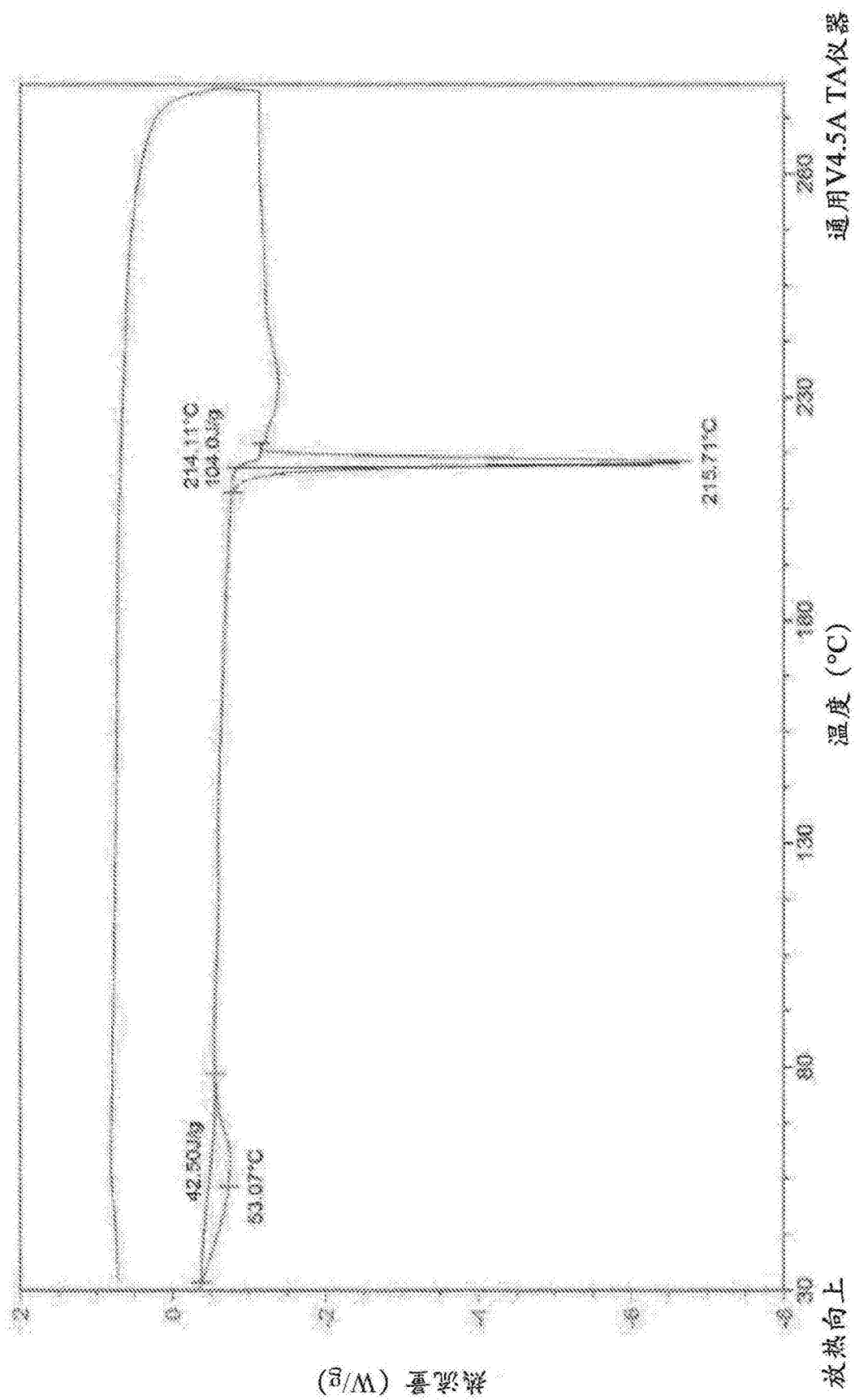


图9C

31g, D,L-扁桃酸盐形式的XRPD

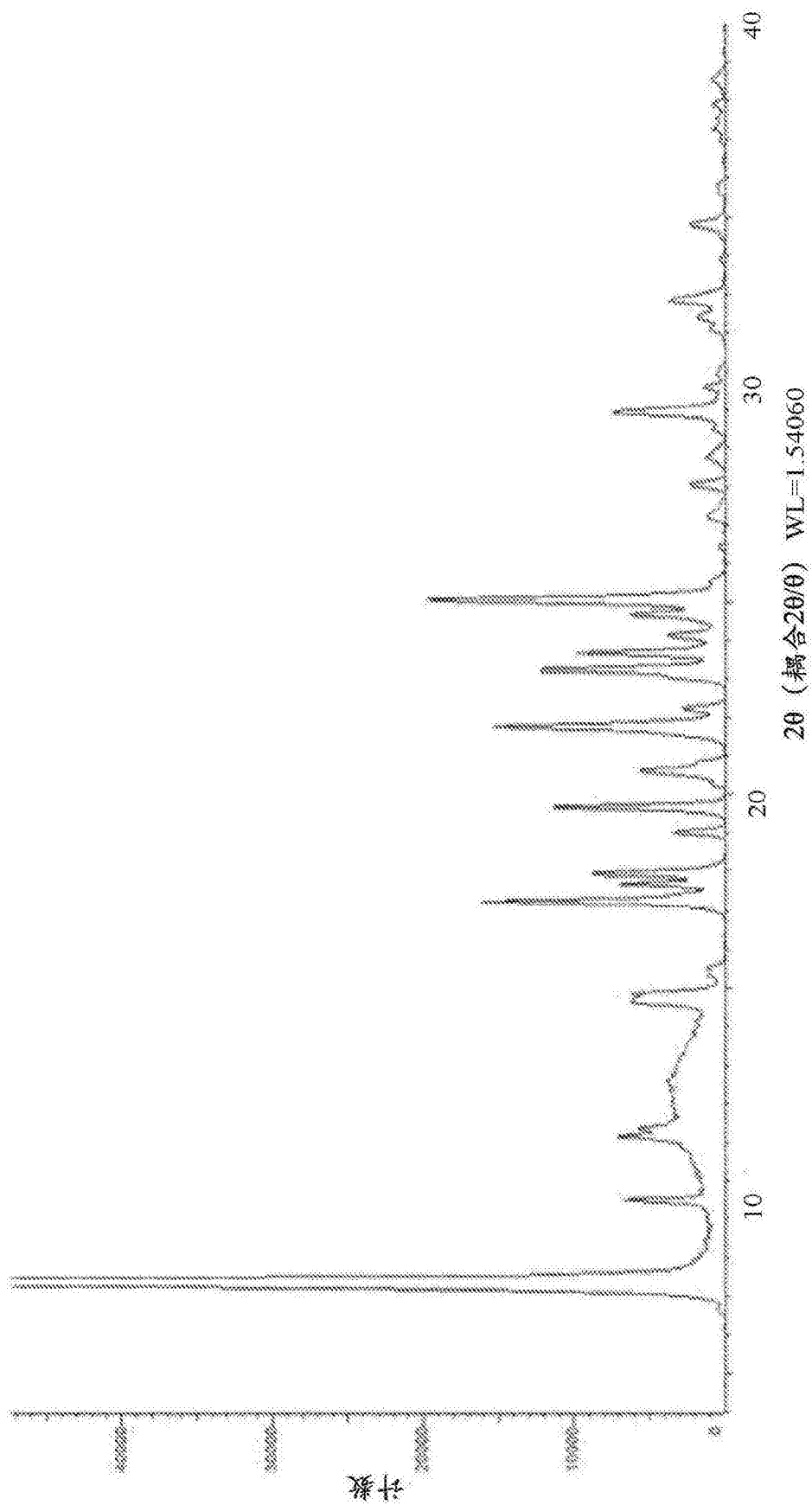


图10A

31g, D,L-扁桃酸盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $\text{\AA}$	相对强度, %
7.39	11.9574	100
9.50	9.30745	2.8
11.14	7.93382	2.7
17.23	5.14296	6
17.68	5.01169	2.6
17.95	4.93691	3.3
19.68	4.50847	4.6
20.63	4.30283	2.4
21.77	4.07913	6.3
23.25	3.82359	4.6
23.68	3.74551	3.7
24.68	3.60391	2.4
25.06	3.55048	7.2
29.93	2.98311	3.1

图10B

31g, D,L-扁桃酸盐形式的DSC

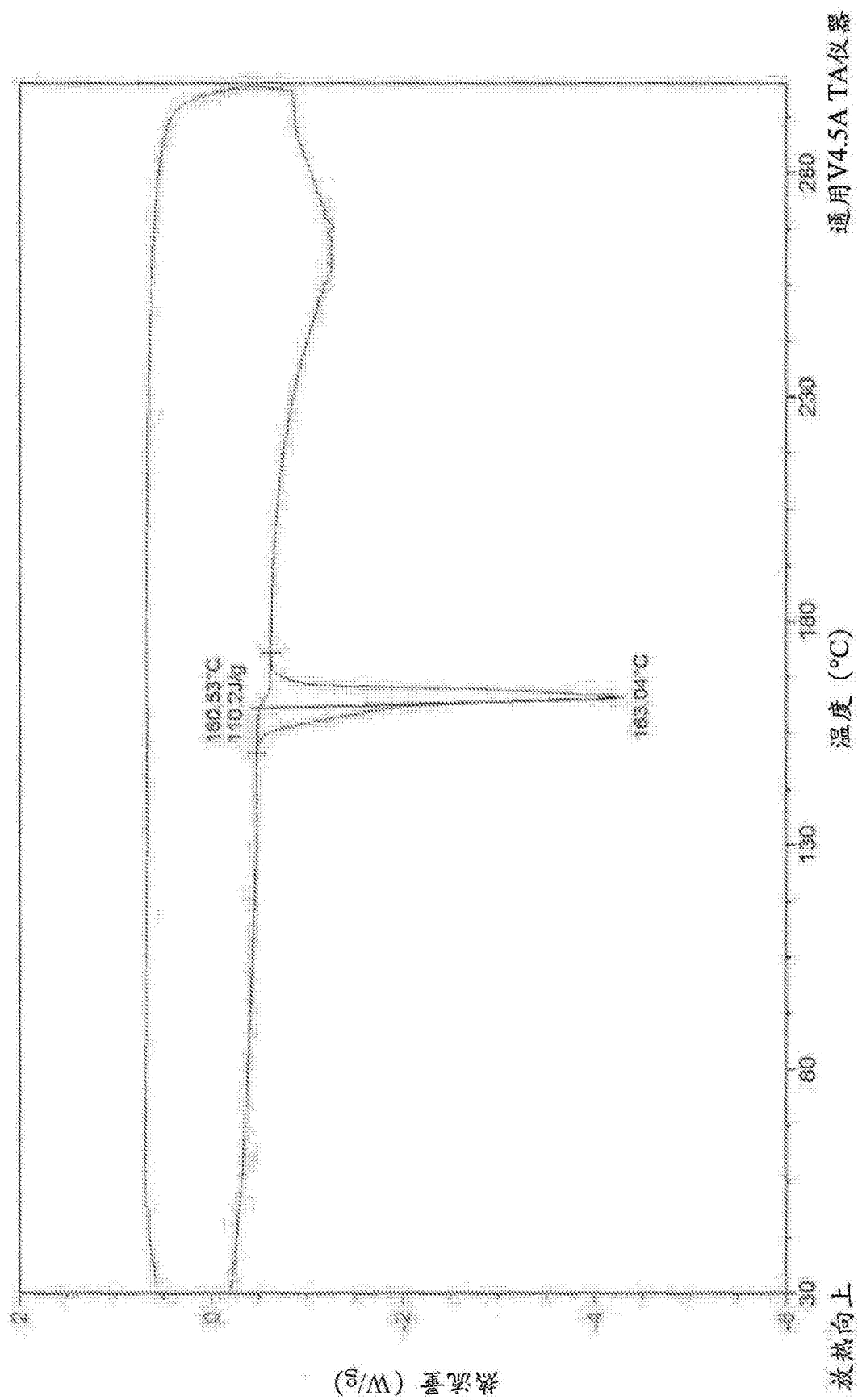


图10C

31h-1, 甲苯磺酸盐形式Tos-A的XRPD

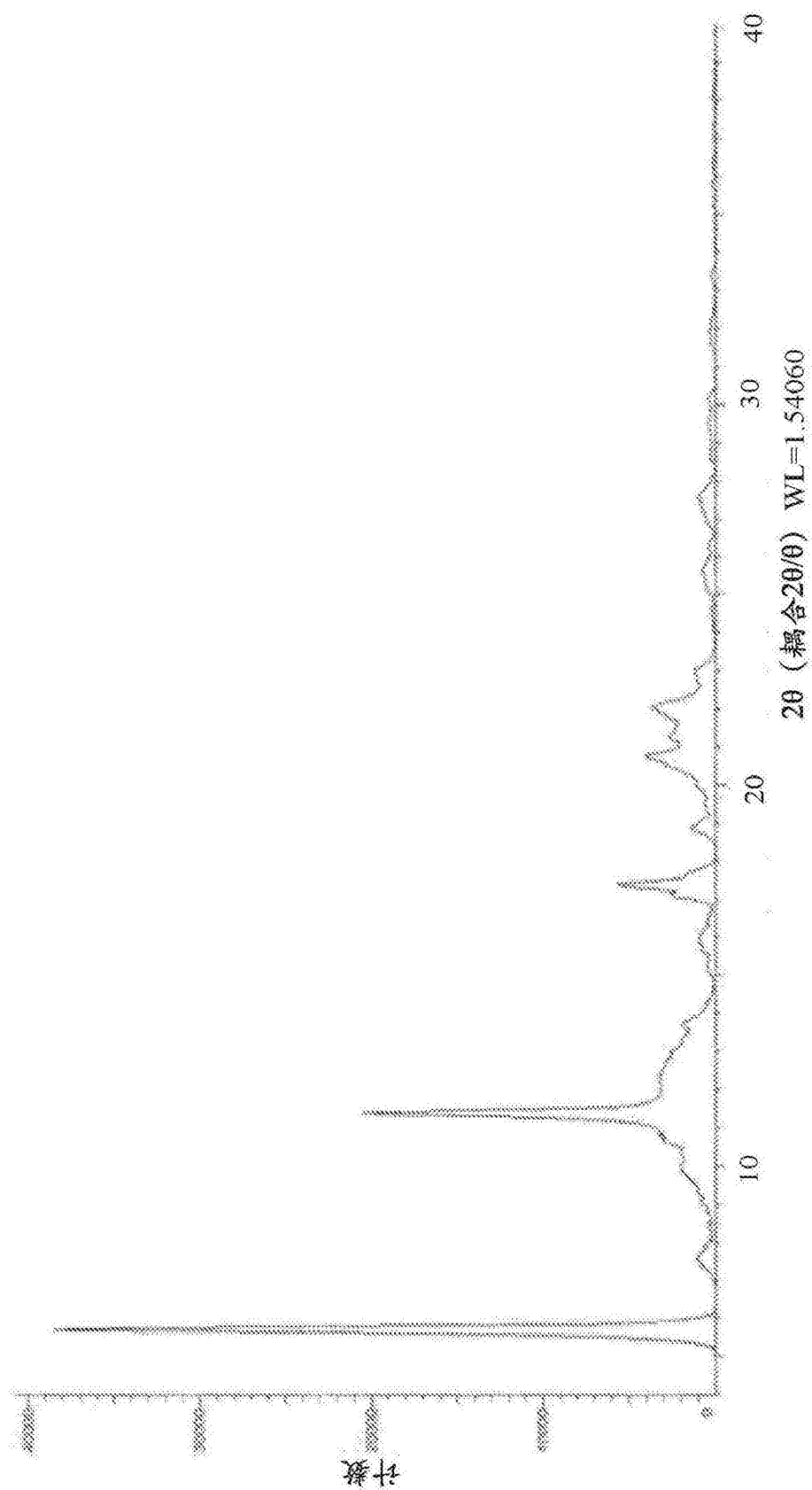


图11A

3lh-1, 甲苯磺酸盐形式Tos-A的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $\text{\AA}$	相对强度, %
5.70	15.4874	100
11.35	7.78855	62.9
17.12	5.17511	4.5
17.38	5.09975	14.8
18.86	4.70049	4
20.72	4.28416	12.9
21.32	4.16358	8.3
21.97	4.04287	10.9

图11B

31h-1, 甲苯磺酸盐形式Tos-A的DSC

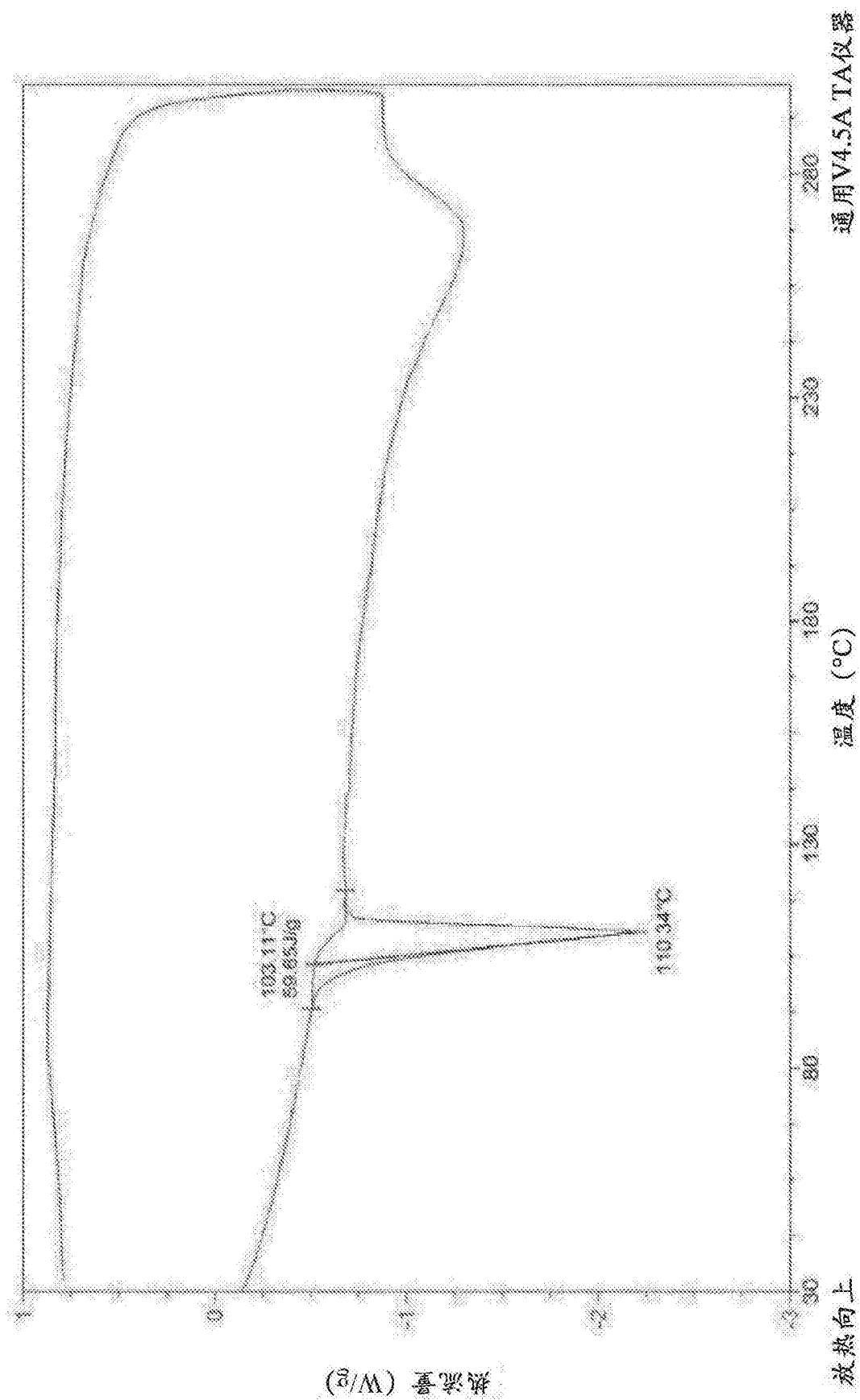


图11C

31h-2, 甲苯磺酸盐形式Tos-B的XRPD

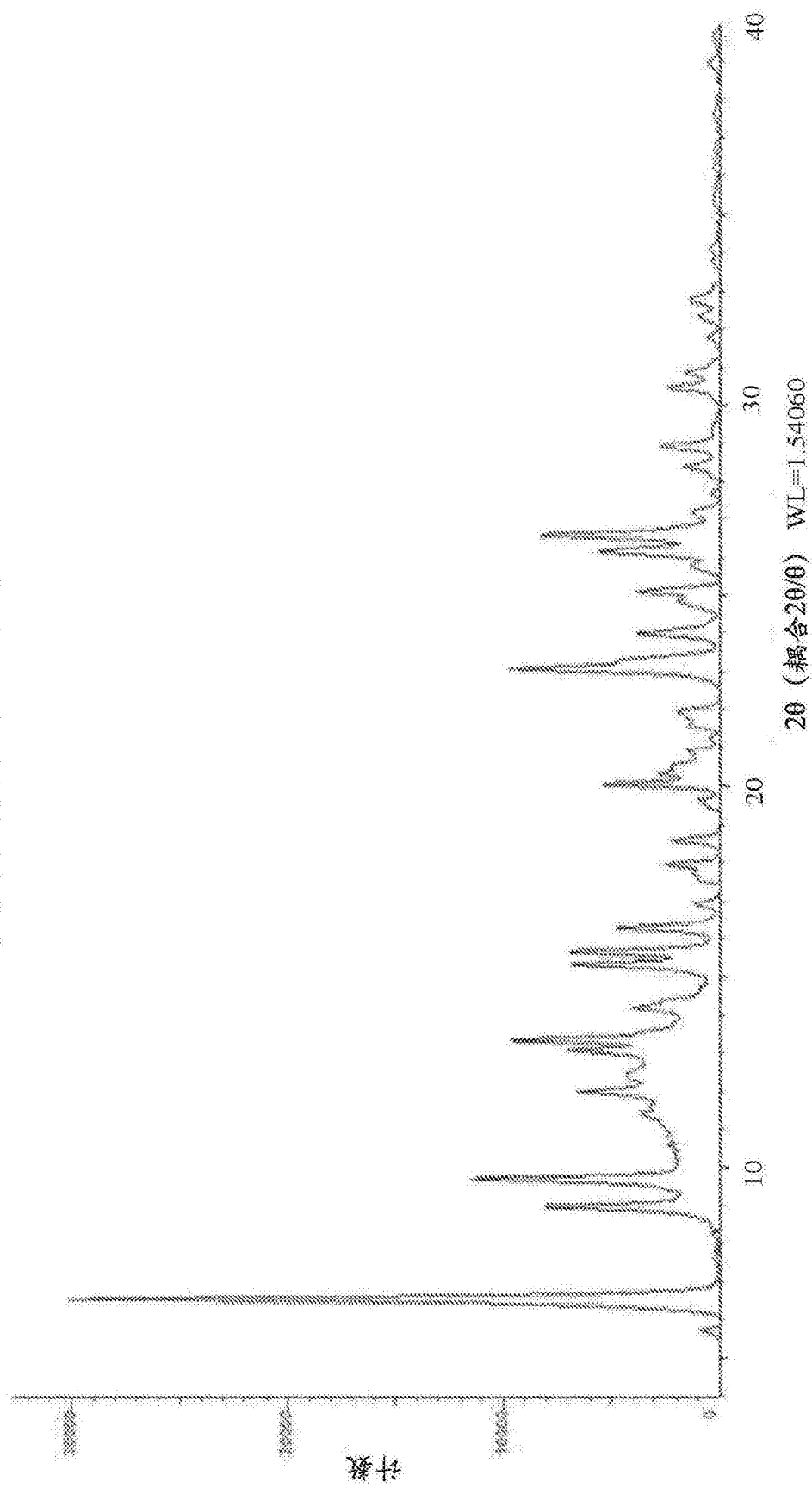


图12A

31h-2, 甲苯磺酸盐形式Tos-B的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
6.54	13.50497	100
8.97	9.85096	27.7
9.69	9.12314	38.6
11.99	7.3729	22.6
13.08	6.76363	24.6
13.34	6.63223	33.6
15.33	5.77497	23.9
15.66	5.65551	24
16.29	5.4381	16.6
20.04	4.42826	18.4
23.08	3.85138	33.5
26.15	3.40443	19.2
26.59	3.34967	28.2

图12B

31h-2, 甲苯磺酸盐形式Tos-B的DSC

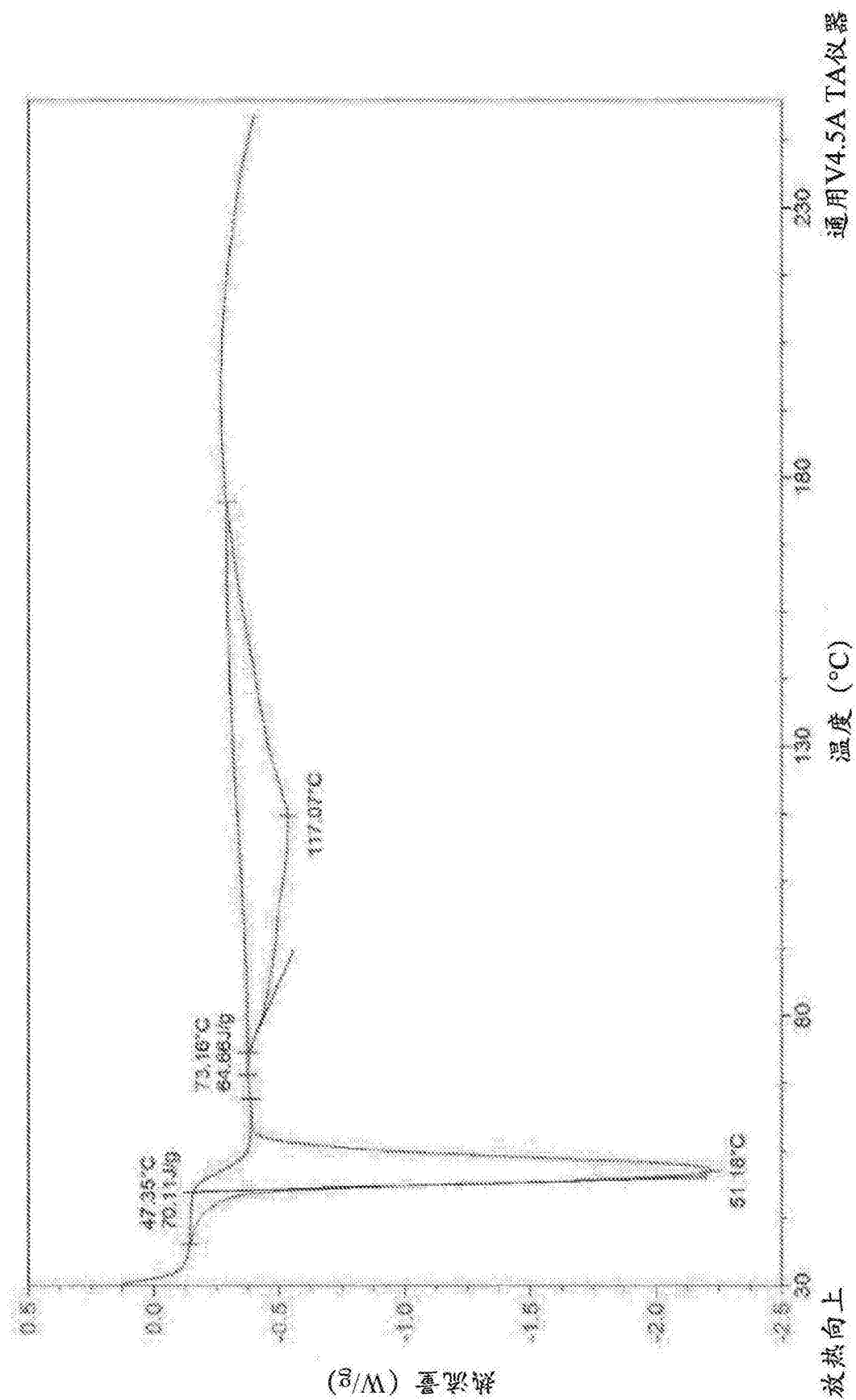


图12C

31i, 甲磺酸盐形式的XRPD

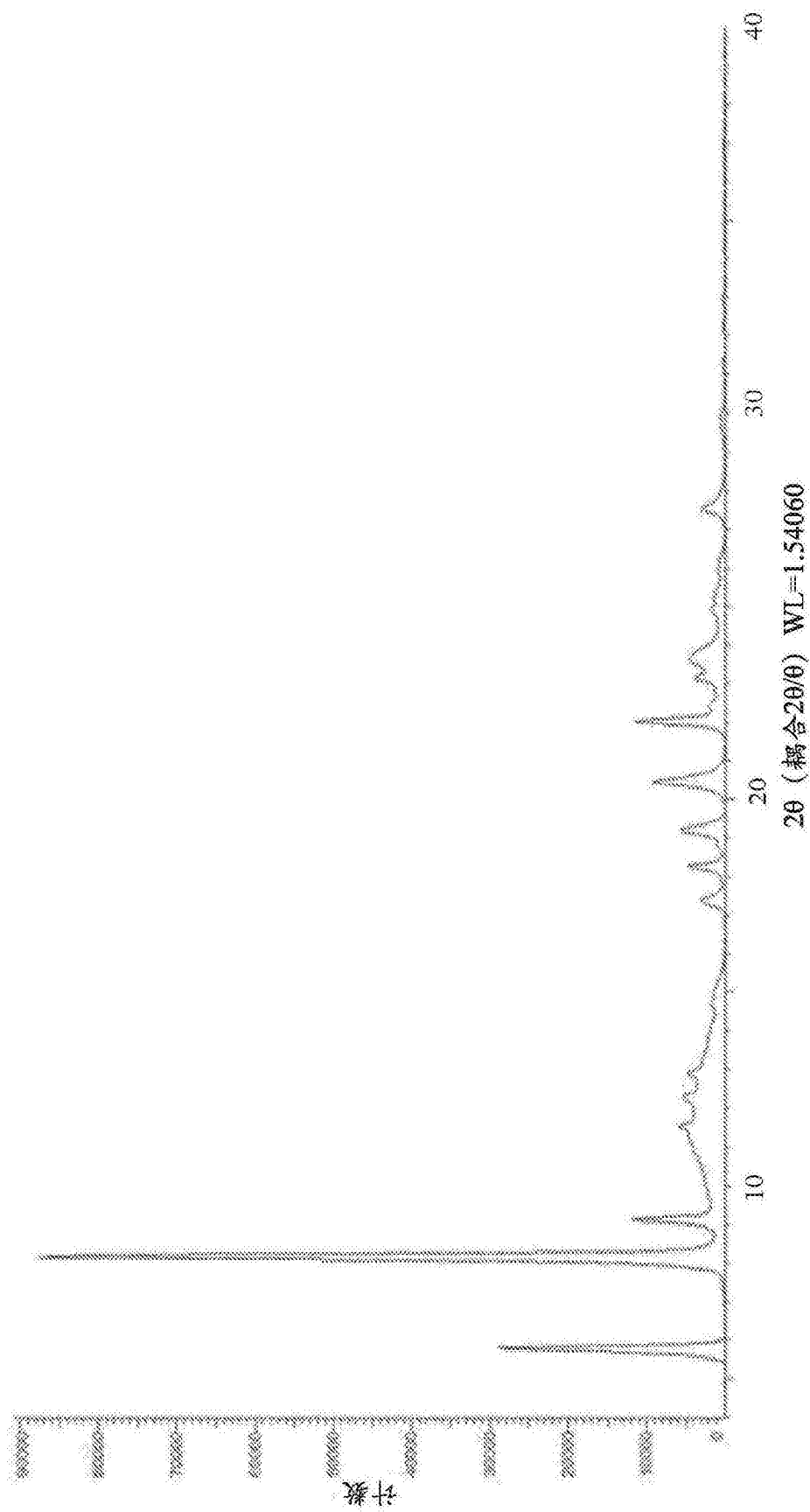


图13A

3li, 甲磺酸盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $\text{\AA}$	相对强度, %
5.79	15.26275	25.7
8.15	10.84326	100
9.11	9.70536	12.5
12.90	6.8576	2.8
17.39	5.09461	3.5
18.27	4.85104	2.8
19.19	4.62145	6.5
20.48	4.33397	10.2
22.02	4.03292	11.4
23.65	3.75967	5.1
27.53	3.23687	3.2

图13B

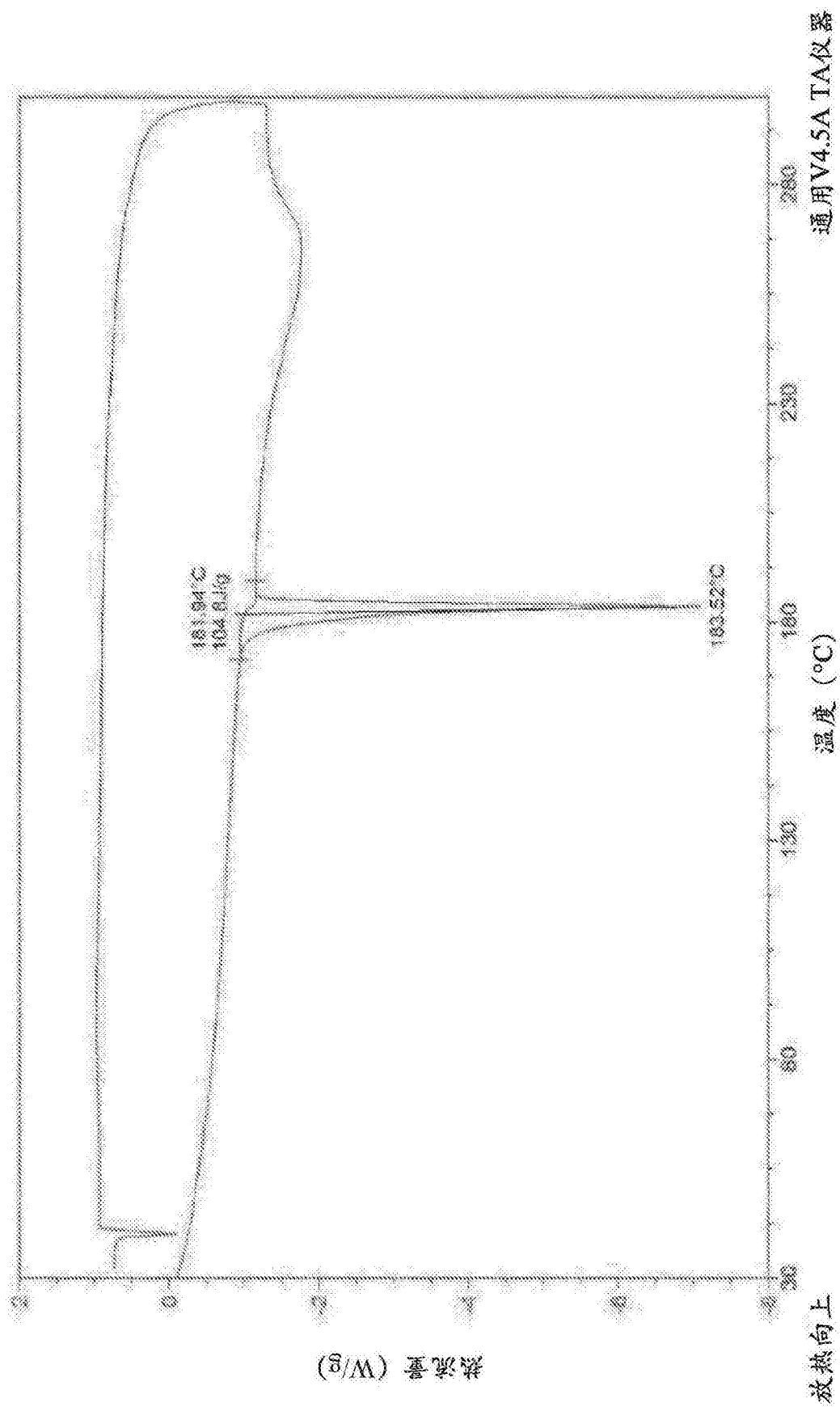
31i, 甲磺酸盐形式的DSC

图13C

31j, 糖精盐形式的XRPD

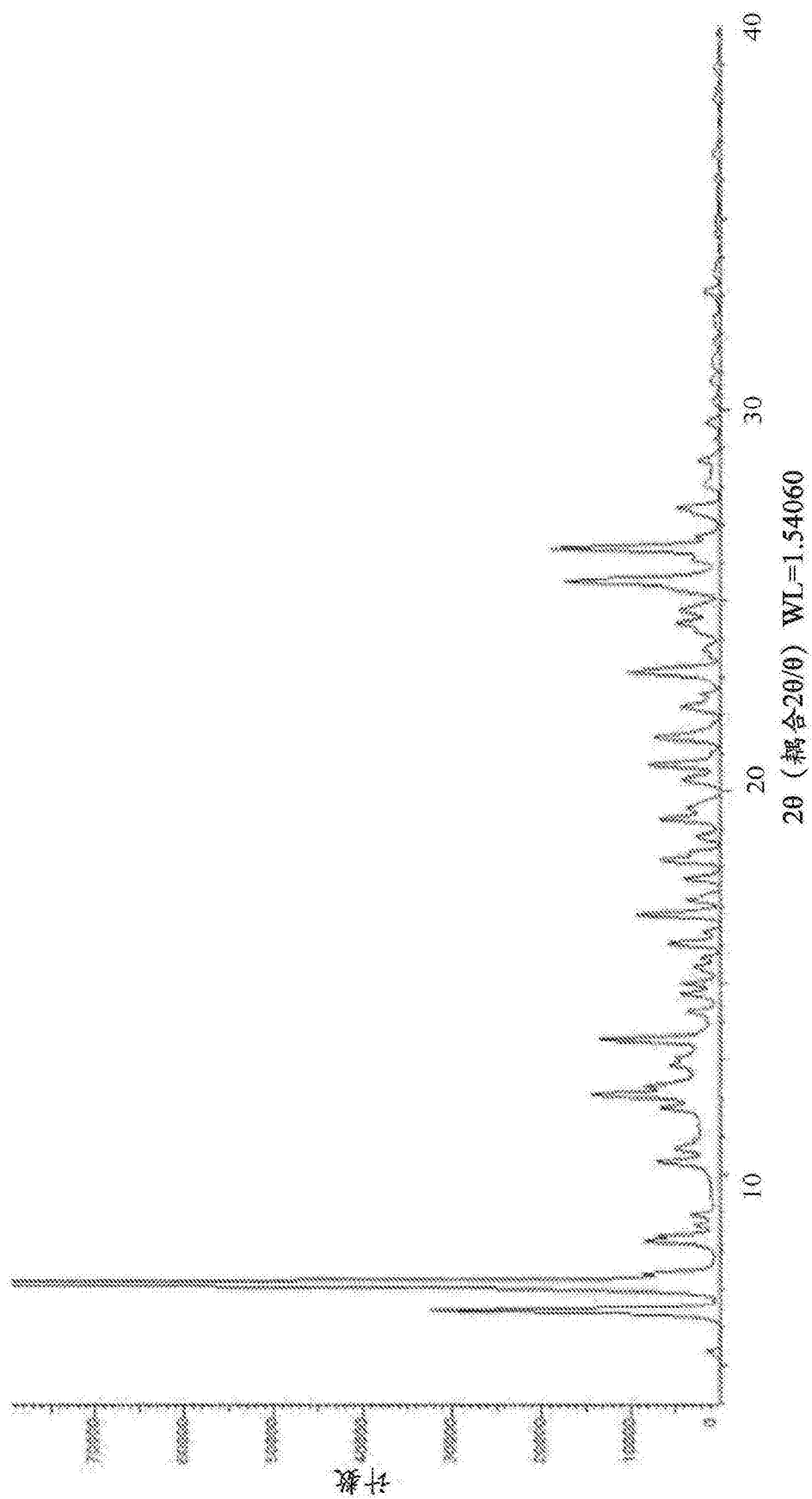


图14A

31j, 糖精盐形式的选择XRPD峰值列表

角, 2 θ	晶面间距, $^{\circ}\text{A}$	相对强度, %
6.44	13.71068	14.2
7.15	12.3583	100
8.26	10.69115	3.6
10.34	8.54959	3
11.73	7.53643	2.9
12.10	7.30768	6.2
12.29	7.19734	3.6
13.54	6.53621	6
16.79	5.27542	4
18.22	4.86621	2.9
19.28	4.59954	2.8
20.71	4.2864	3.4
21.40	4.14888	3.1
23.14	3.84128	4.6
25.52	3.48725	7.4
26.37	3.37697	8.4

图14B

31j, 糖精盐形式的DSC

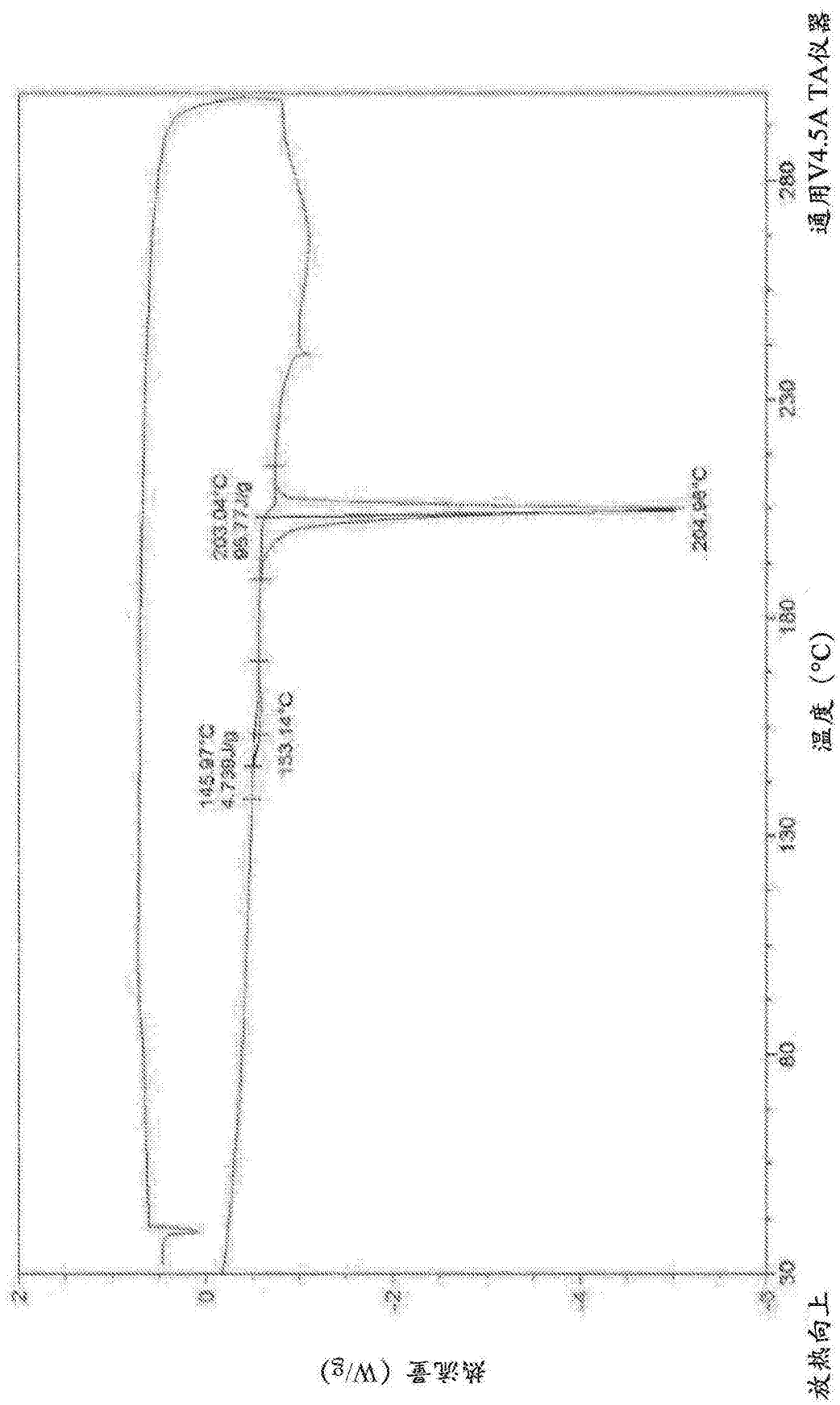


图14C

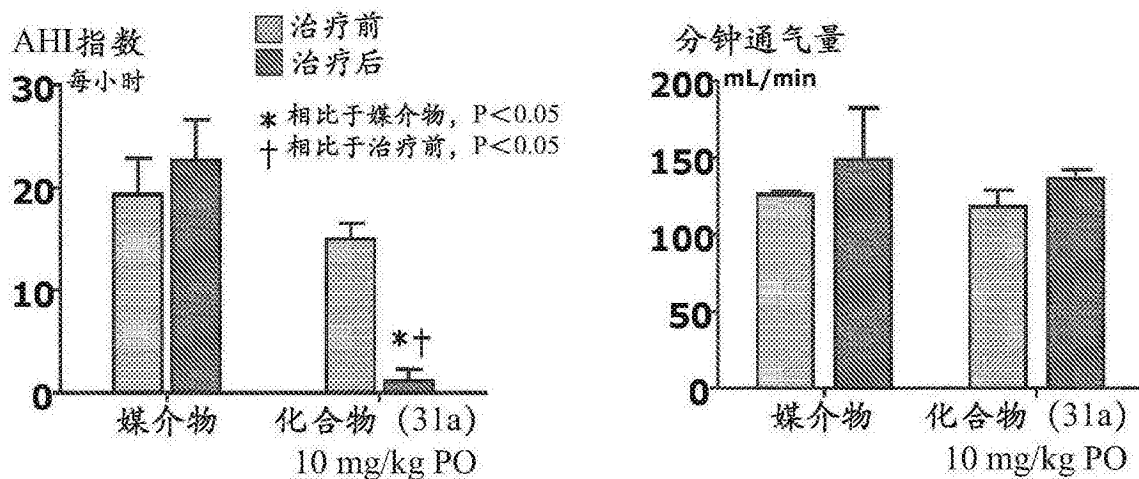


图15

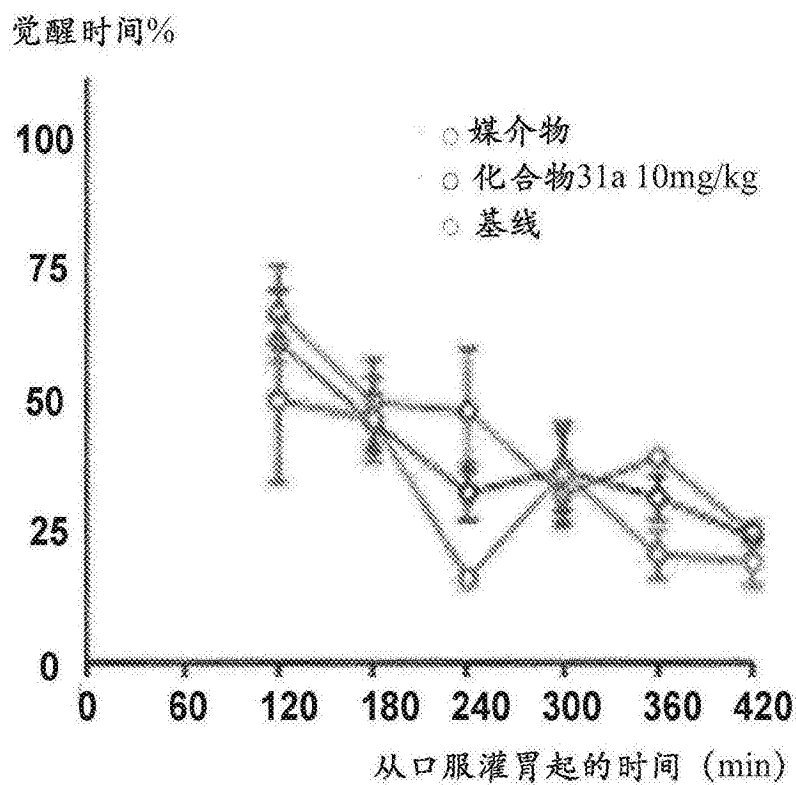


图16A

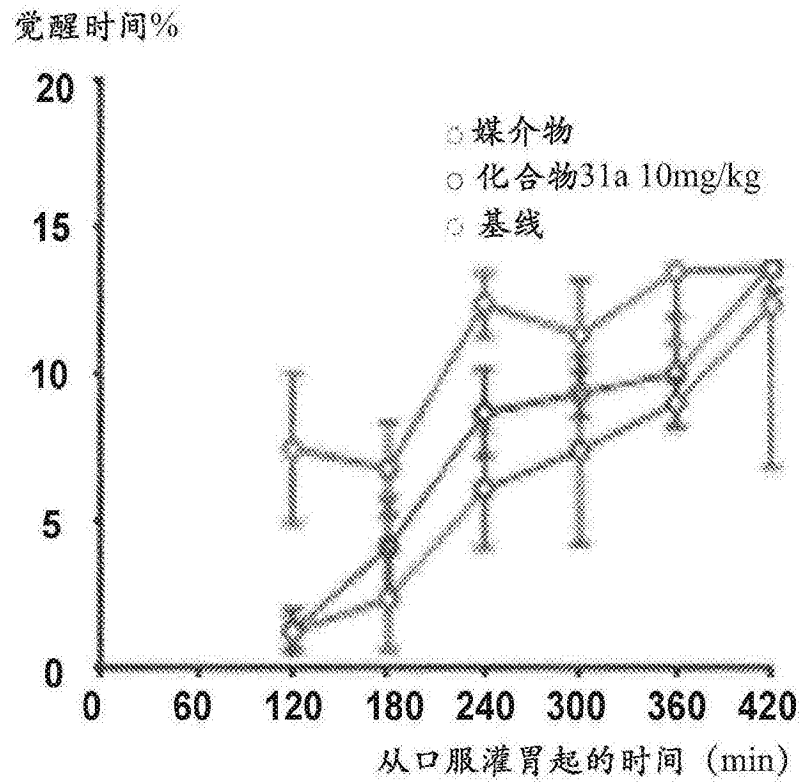


图16B

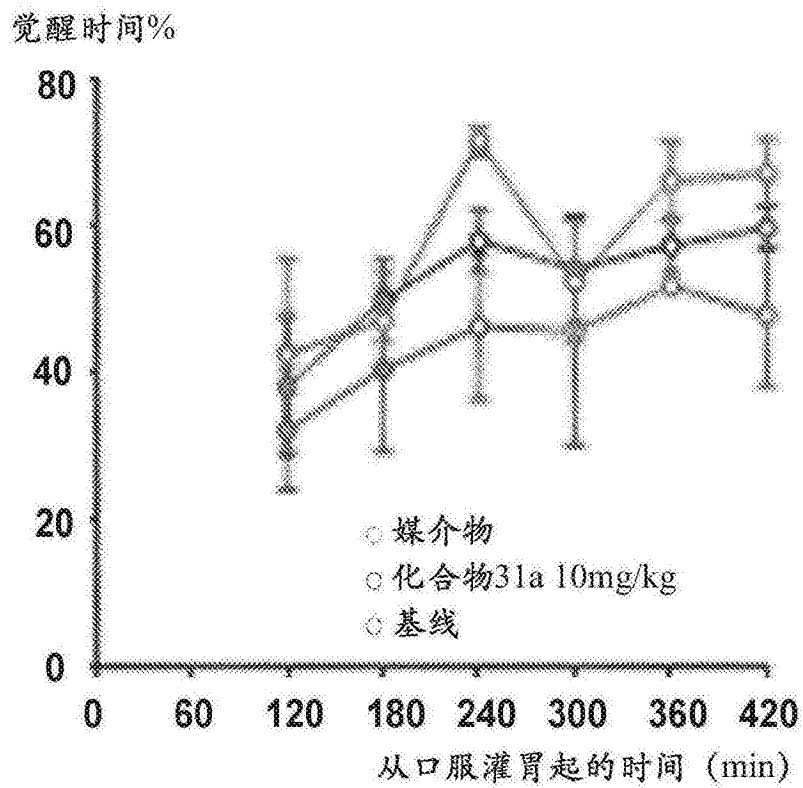


图16C

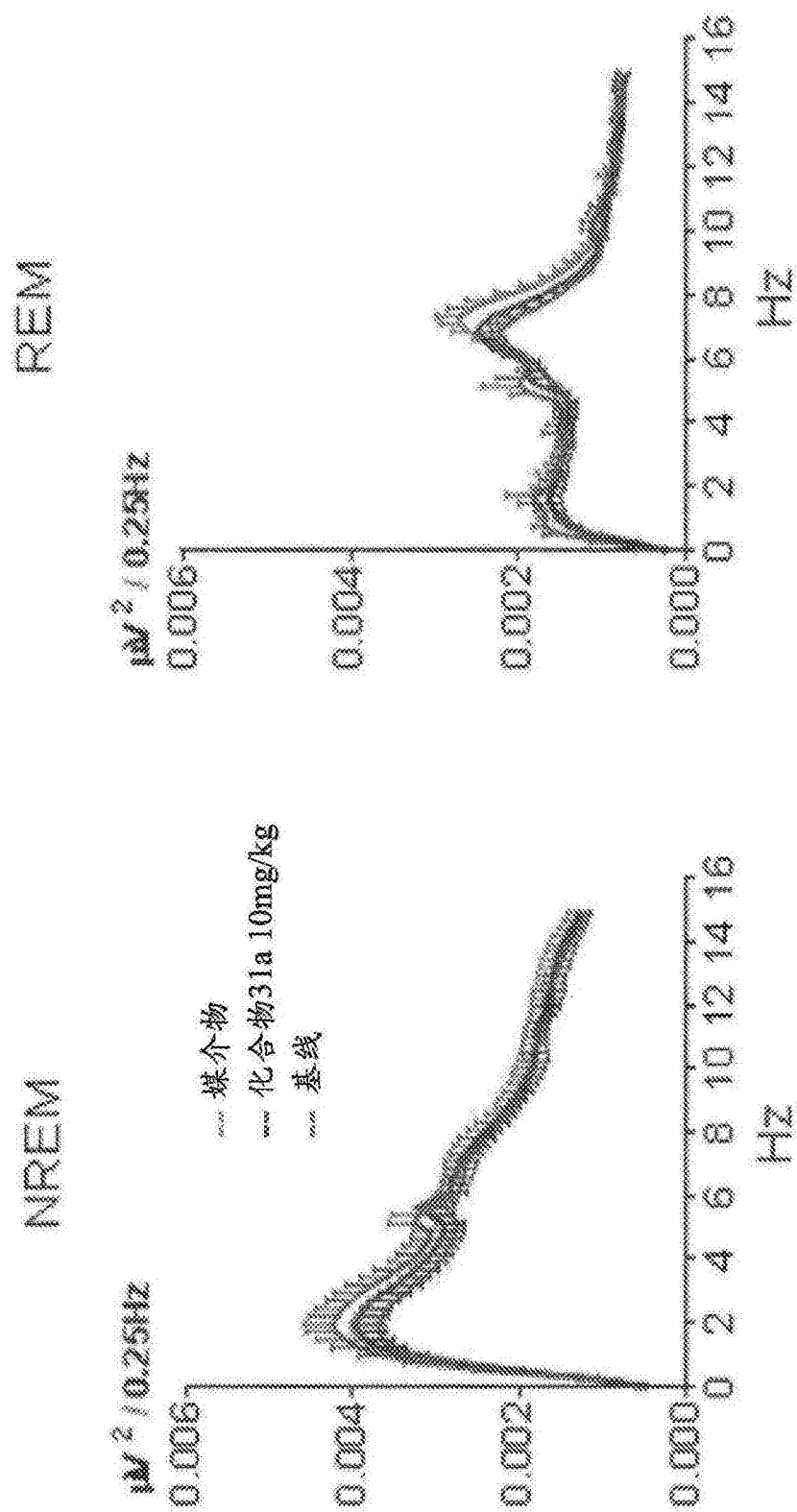


图17A

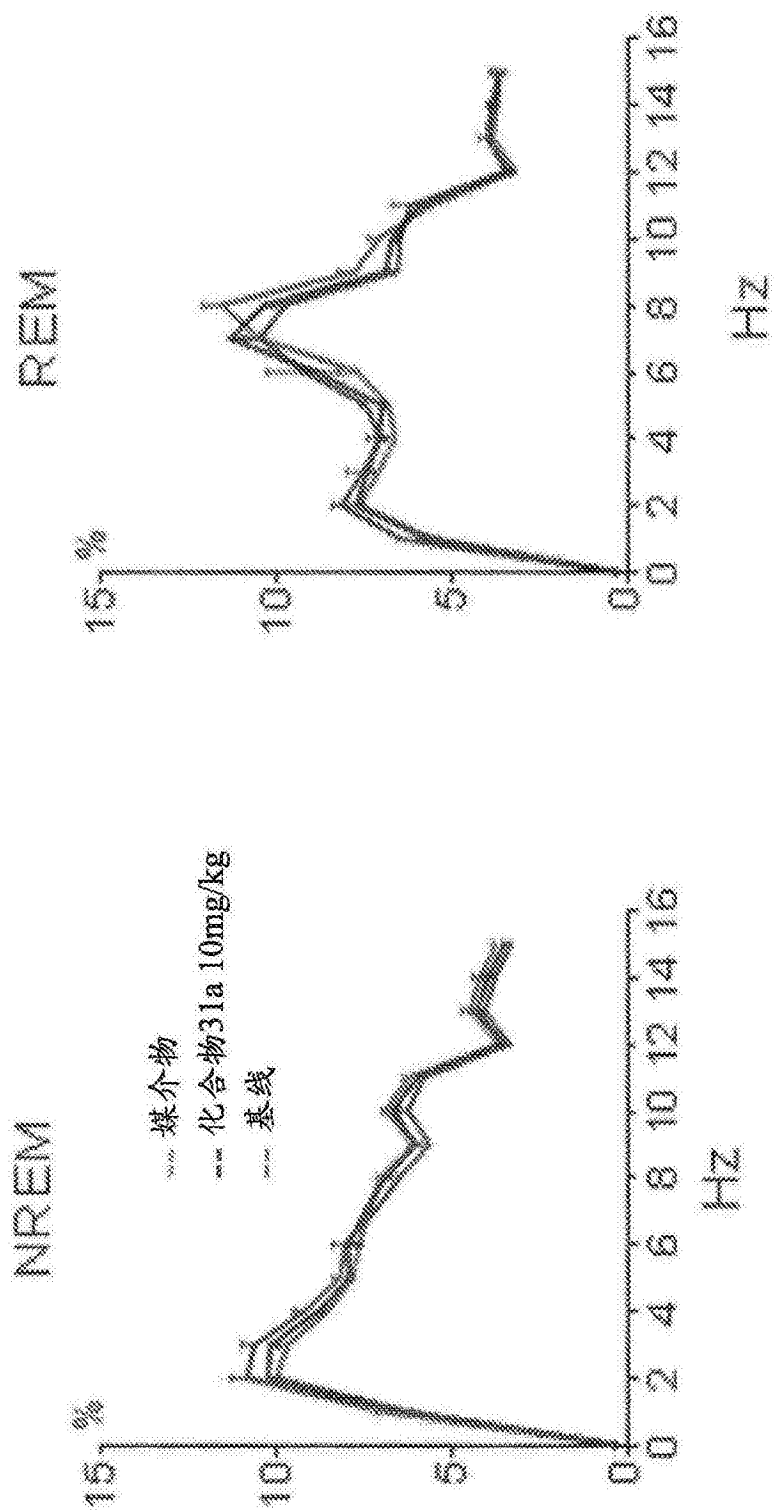


图17B

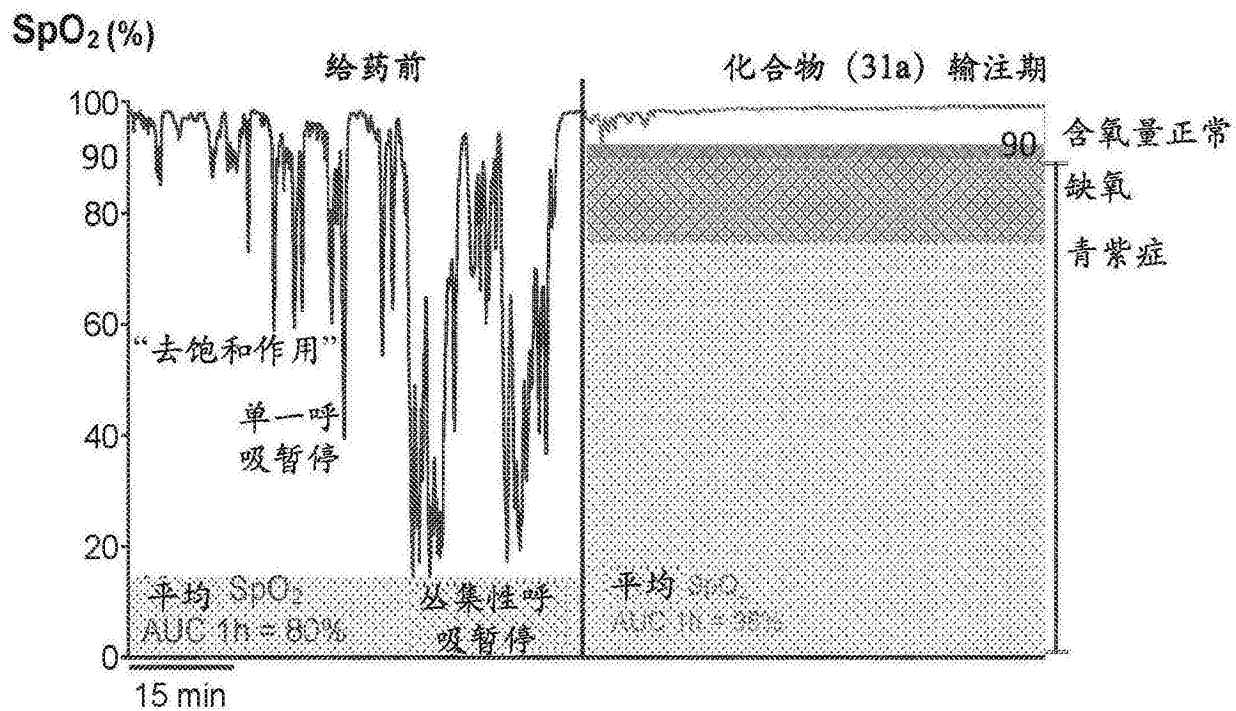


图18

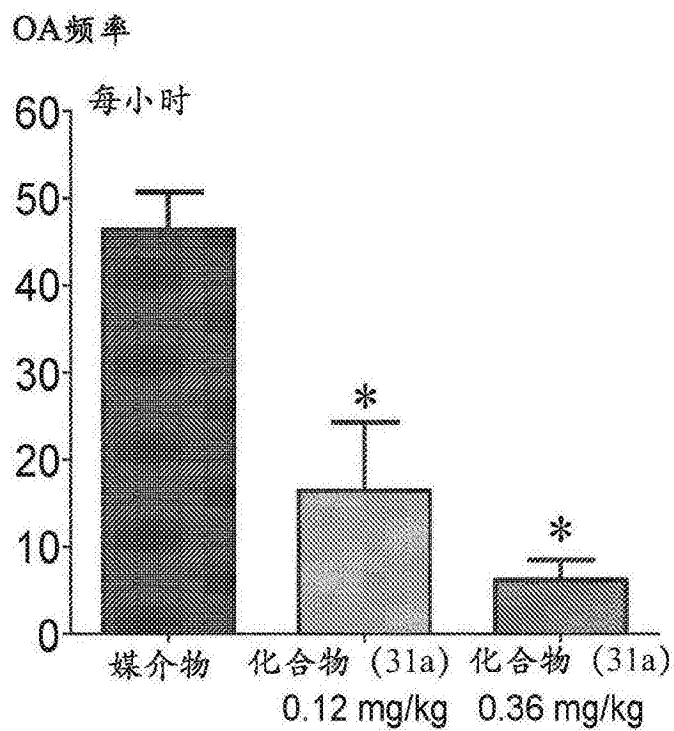


图19

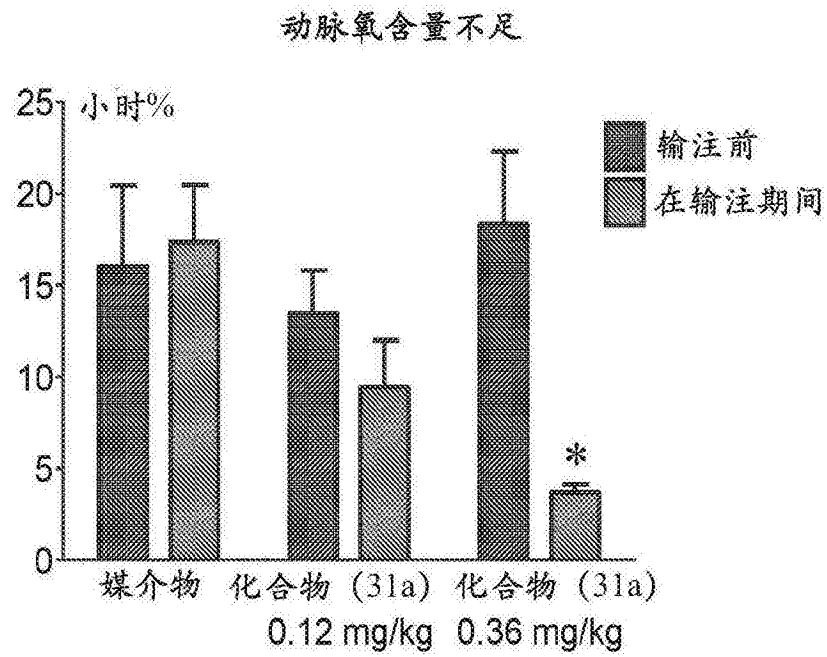


图20

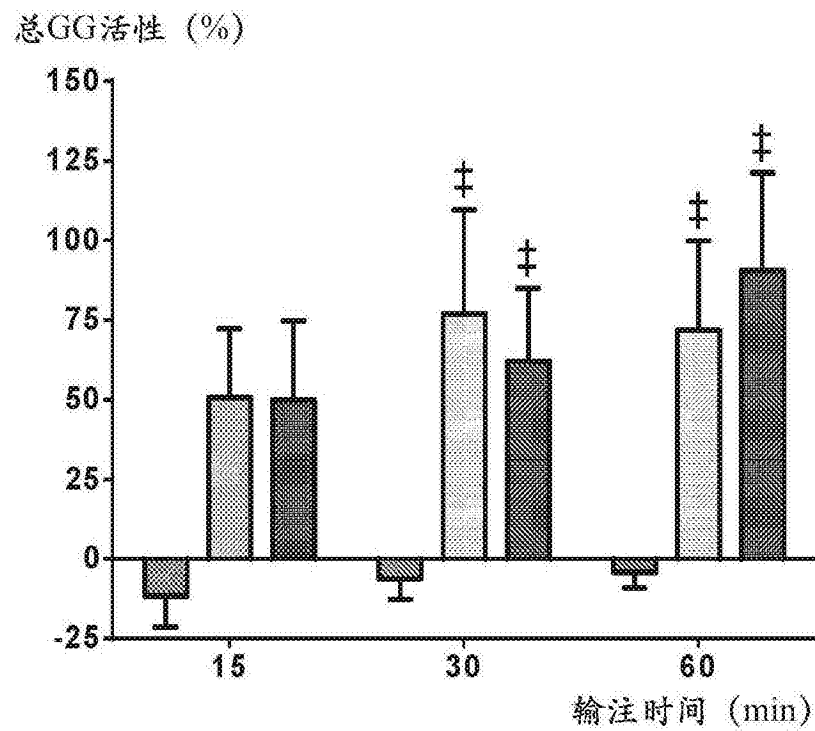


图21A

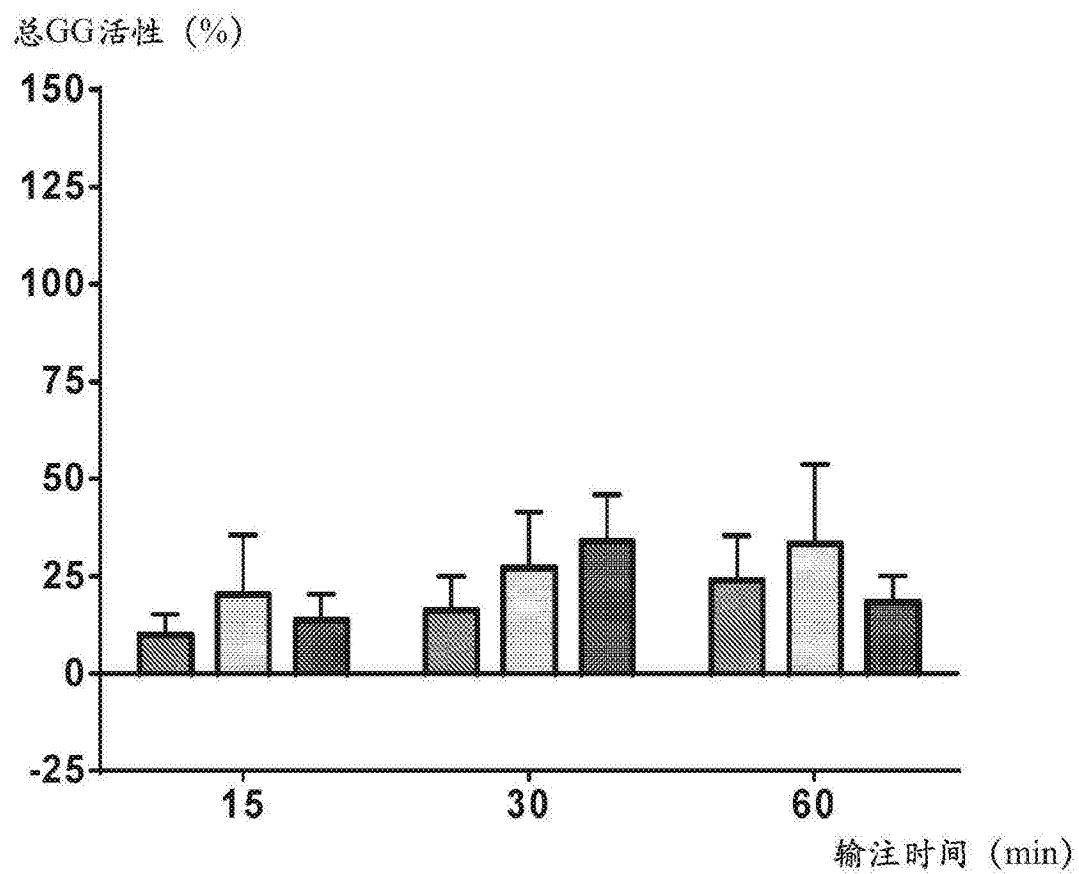


图21B

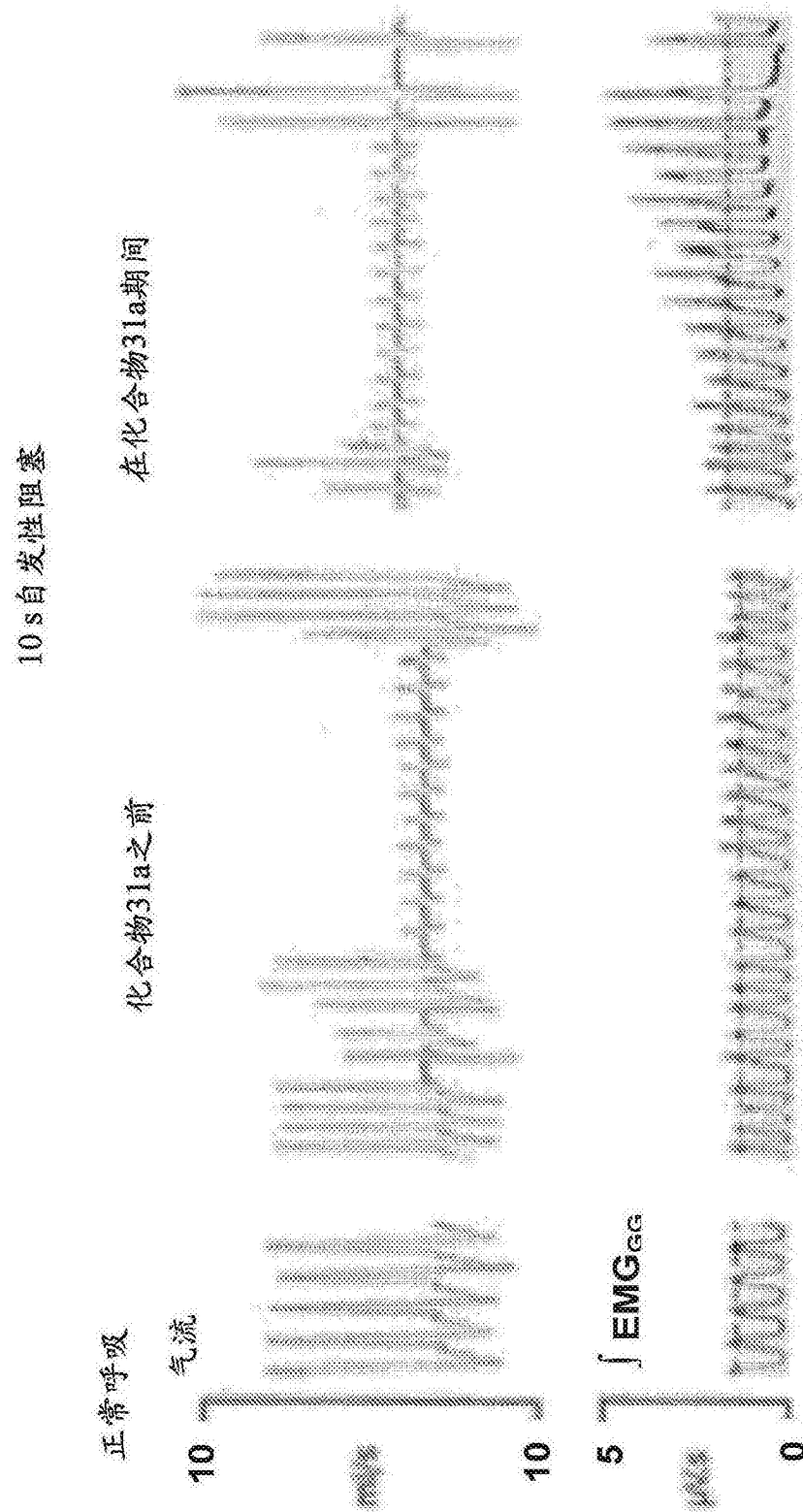


图22

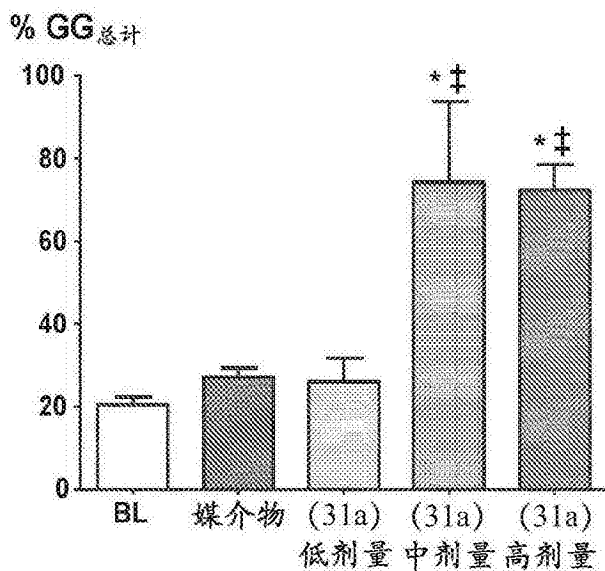


图23

参数	基线 (平均值±SEM)	媒介物 (平均值±SEM)	化合物 (31a) (平均值±SEM)
在NREM中所耗费时间%	59±2	50±4	56±4
在REM中所耗费时间%	11±1	8±2	10±1
在觉醒中所耗费时间%	30±1	42±5†	34±3
NREM发作的数目/h	20±1	20±3	20±2
REM发作的数目/h	8±1	3±1†	6±1
NREM时期的数目/h	24±2	25±3	24±2
REM时期的数目/h	11±1	5±1†	9±1
NREM发作长度 (s)	133±8	109±18	130±16
REM发作长度 (s)	67±3	96±6†	75±6*
觉醒发作的数目/h	15±1	24±5	16±3
唤醒的数目/h	7±1	9±2	8±1
唤醒指数	22±1	33±6	24±3

图24