



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101646669 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 04

(21) 申请号 200880009964. 5

C07D 473/24 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 03. 27

A61K 31/52 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 9/00 (2006. 01)

PA200700482 2007. 03. 28 DK

A61P 11/00 (2006. 01)

60/908, 503 2007. 03. 28 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

CN 1114318 A, 1996. 01. 03,

2009. 09. 25

US 20030139427 A1, 2003. 07. 24,

US 20030139427 A1, 2003. 07. 24,

(86) PCT申请的申请数据

审查员 王宏

PCT/EP2008/053648 2008. 03. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02008/116909 EN 2008. 10. 02

(73) 专利权人 神经研究公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 B·L·埃里克森 U·S·瑟伦森

C·霍高 D·彼得斯 T·H·约翰森

P·克里斯托弗森

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 473/16 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书43页

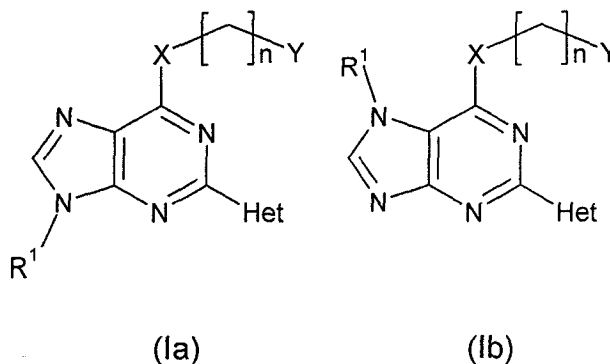
(54) 发明名称

嘌呤基衍生物及其作为钾通道调节剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及嘌呤基衍生物和它们用作钾通道调节剂的用途。此外,本发明涉及可用于治疗或减轻与钾通道活性有关的疾病或病症的药物组合物。

1. 式 Ia 或 Ib 的嘌呤基衍生物



或其药学可接受的盐,其中

n 为 0、1、2 或 3;

X 表示 O、S 或 NR', 其中 R' 表示氢、C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基、苯基或苄基;

Y 表示 C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基;所述苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代: C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C₁₋₆-烷氧基、氰基、硝基和氨基;

R¹ 表示氢、C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基;和

Het 表示吡唑基,其被选自以下的取代基取代两次或更多次: C₁₋₆-烷基、羟基 -C₁₋₆-烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-烷氧基 - 羰基、氰基、硝基、氨基、苯基和苄基。

2. 权利要求 1 的嘌呤基衍生物,其中 n 为 0、1 或 2。

3. 权利要求 2 的嘌呤基衍生物,其中 n 为 0。

4. 权利要求 1-3 中任一项的嘌呤基衍生物,其中 X 表示 O、S 或 NR';其中 R' 表示氢或 C₁₋₆-烷基。

5. 权利要求 4 的嘌呤基衍生物,其中 X 表示 NR';其中 R' 表示氢或甲基。

6. 权利要求 4 的嘌呤基衍生物,其中 X 表示 NH。

7. 权利要求 1 的嘌呤基衍生物,其中 Y 表示 C₃₋₆-环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基;所述环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代: C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C₁₋₆-烷氧基、氰基、硝基和氨基。

8. 权利要求 7 的嘌呤基衍生物,其中 Y 表示苯基,所述苯基任选地被卤素取代。

9. 权利要求 1 的嘌呤基衍生物,其中 R¹ 表示氢、C₁₋₆-烷基或 C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基。

10. 权利要求 9 的嘌呤基衍生物,其中 R¹ 表示 C₁₋₆-烷基。

11. 权利要求 1 的嘌呤基衍生物,其中 Het 表示吡唑基,其被 C₁₋₆-烷基取代两次。

12. 权利要求 1 的嘌呤基衍生物,为

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺;

环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺;

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺;

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-基]-胺;

苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤

呤-6-基]-胺；

6-(4-氯-苯基)-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤；

[2-(4-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；

[2-(5-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；

环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氟-苯基)-胺；

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-吡啶-4-基-胺；

(5-氯-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(6-氯-吡啶-3-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-硝基-苯基)-胺；

4-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-苄腈；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苄基-胺；

(4-溴-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二乙基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；

[2-(4-氯-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；

(4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-苯基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；

(4-氯-苯基)-[2-(3-呋喃-2-基-5-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；

1-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯；

[2-(3,5-双-三氟甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；

N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯-1,4-二胺；

(2-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-2H-吡唑-3-基)-甲醇；

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺；或

[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺；

或其药学可接受的盐。

13. 权利要求1的嘌呤基衍生物，其中

n 为 0；

X 表示 NH；

Y 表示苯基，所述苯基任选地被卤素取代；

R^1 表示 C_{1-6} -烷基；

Het 表示吡唑基，其被 C_{1-6} -烷基取代两次。

14. 权利要求 12 的嘌呤基衍生物，其是

(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
或其药学可接受的盐。

15. 药物组合物，包括治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项的嘌呤基衍生物或其药学可接受的加成盐，以及至少一种药学可接受的载体或稀释剂。

16. 权利要求 1-8 中任一项的嘌呤基衍生物用于生产药物的用途，所述药物用于治疗、预防或减轻包括人在内的哺乳动物的疾病或病症或病况，所述疾病或病症或病况为呼吸道疾病、癫痫症、惊厥、癫痫发作、失神发作、脉管痉挛、冠状动脉痉挛、肾病、多囊肾病、膀胱痉挛、膀胱过度活化、尿失禁、膀胱流出阻塞、间质性膀胱炎、勃起功能障碍、胃肠功能失调、分泌性腹泻、局部缺血、脑缺血、缺血性心脏病、心绞痛、冠心病、孤独症、共济失调、创伤性脑损伤、帕金森氏病、双相性精神障碍、精神病、精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁狂症、情感障碍、痴呆、记忆或注意力缺陷、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、痛经、发作性睡病、雷诺氏病、间歇性跛行、舍伦格综合征、心律不齐、高血压、强直性肌肉营养不良、痉挛状态、口干症、II 型糖尿病、高胰岛素血症、早产、秃顶、癌症、肠易激综合征、免疫抑制、偏头痛或疼痛、或由停止滥用化学物质引起的戒断症状，所述化学物质选自海洛因、可卡因和吗啡、苯二氮革和苯二氮革样药物和酒精。

嘌呤基衍生物及其作为钾通道调节剂的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新的嘌呤基衍生物和它们用作钾通道调节剂的用途。此外,本发明涉及可用于治疗或减轻与钾通道活性有关的疾病或病症的药物组合物。

背景技术

[0002] 离子通道是跨膜蛋白质,其催化无机离子穿过细胞膜的转运。离子通道参与很多不同的过程,如动作电位的生成和定时、突触传递、激素分泌、肌肉收缩等。

[0003] 所有的哺乳动物细胞都在它们的细胞膜中表达钾(K^+)通道,并且该通道在膜电位的调节中起到支配性作用。在神经和肌细胞中,它们调节动作电位的频率和形式、神经递质的释放、和支气管舒张和血管舒张的程度。

[0004] 从分子的观点, K^+ 通道代表了离子通道中最大的并且变化最多的一个组。总体上,它们可以被分成五个大的亚家族:电压活化的 K^+ 通道(K_v)、长QT相关的 K^+ 通道(K_vLQT)、内部整流器(K_{IR})、两孔 K^+ 通道(K_{TP})、和钙活化的 K^+ 通道(K_{Ca})。

[0005] 后一组,即 Ca^{2+} -活化的 K^+ 通道包括三个明确定义的亚型:SK通道、IK通道和BK通道。SK、IK和BK是指单通道传导性(小传导性、中传导性和大传导性的K通道)。SK、IK和BK通道在例如电压敏感性和钙敏感性、药理学、分布和功能方面表现出不同。

[0006] SK通道存在于许多中枢神经元和神经节中,其中它们的主要功能是在一个或几个动作电位之后使神经细胞超极化,以便避免致癫痫活性的长序列发生。SK通道还存在于几种外周细胞中,包括骨骼肌、腺细胞、肝细胞和T-淋巴细胞。SK通道在正常骨骼肌中的重要性尚不明了,但是在切除神经的肌肉中它们的数量显著增加,并且强直性肌肉营养不良患者的肌肉中的大量SK通道表明其在该疾病的发病机理中的作用。

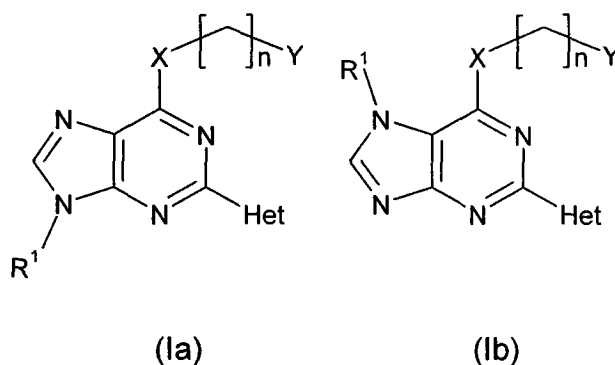
[0007] 研究显示, K^+ 通道可以是治疗许多疾病的治疗靶标,包括哮喘、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病和鼻漏、惊厥、脉管痉挛、冠状动脉痉挛、肾病、多囊肾病、膀胱痉挛、膀胱过度活化、尿失禁、膀胱流出阻塞、间质性膀胱炎、肠易激综合征、胃肠功能失调、分泌性腹泻、局部缺血、脑缺血、缺血性心脏病、心绞痛、冠心病、创伤性脑损伤、精神病、焦虑症、抑郁症、痴呆、记忆和注意力缺陷、阿尔茨海默氏病、痛经、发作性睡病、雷诺氏病、间歇性跛行、舍格伦综合征、偏头痛、疼痛、心律不齐、高血压、失神发作、强制性肌肉营养不良、口干症、II型糖尿病、高胰岛素血症、早产、秃顶、癌症和免疫抑制。

发明内容

[0008] 本发明在于提供能够调节SK通道或SK通道亚型的新的化合物。

[0009] 因此,在其第一方面,本发明提供式Ia或Ib的新的嘌呤基衍生物

[0010]



[0011] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐，其中

[0012] n 为 0、1、2 或 3；

[0013] X 表示 O、S 或 NR'；其中 R' 表示氢、烷基、环烷基、苯基或苄基；

[0014] Y 表示烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基；所述烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代：烷基、环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、氰基、硝基和氨基；

[0015] R¹ 表示氢、烷基或烷氧基-烷基；和

[0016] Het 表示选自以下的杂环基：吡唑基、咪唑基、呋唑基、苯并咪唑基和吡啶基，所述吡唑基、咪唑基、呋唑基、苯并咪唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次：烷基、羟基-烷基、环烷基、环烷基-烷基、烯基、炔基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、烷氧基-羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、氨基-羰基、N,N-二烷基-氨基-羰基、苯基、苄基和呋喃基。

[0017] 在另一个方面中，本发明提供药物组合物，其包括有效量的本发明化合物。

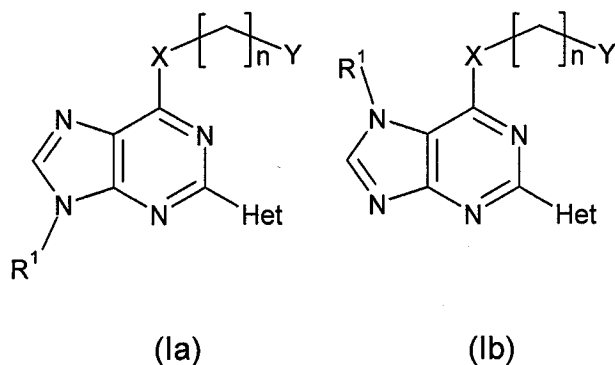
[0018] 在另一个方面中，本发明涉及本发明的衍生物用于生产药物的用途，所述药物用于治疗或减轻与钾通道活性有关的疾病或病症，并且涉及治疗或减轻对钾通道的调节有响应的病症或条件的方法。

[0019] 发明详述

[0020] 钾通道调节剂

[0021] 在其第一方面中，本发明提供式 Ia 或 Ib 的新的嘌呤基衍生物

[0022]



[0023] 其立体异构体或其立体异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐，其中

[0024] n 为 0、1、2 或 3；

[0025] X 表示 O、S 或 NR' ;其中 R' 表示氢、烷基、环烷基、苯基或苄基 ;

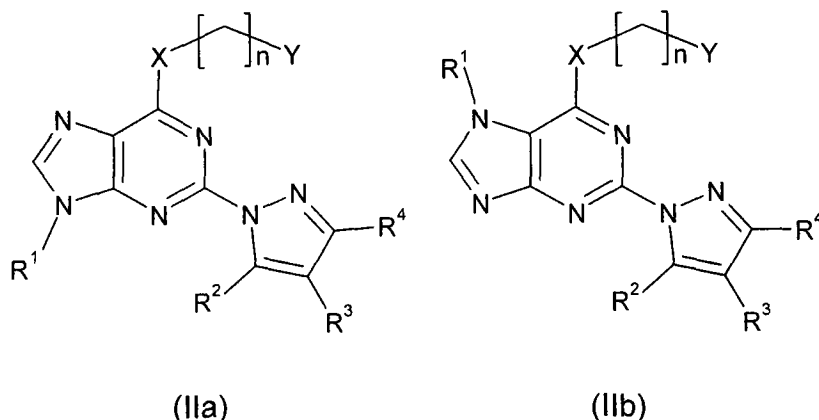
[0026] Y 表示烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基 (benzo[1,3]dioxolyl) 或吡啶基,所述烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代:烷基、环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、氰基、硝基和氨基 ;

[0027] R¹ 表示氢、烷基或烷氧基 - 烷基 ;和

[0028] Het 表示选自以下的杂环基:吡唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基和吡啶基,所述吡唑基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次:烷基、羟基 - 烷基、环烷基、环烷基 - 烷基、烯基、炔基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、烷氧基 - 羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、氨基 - 羰基、N,N-二烷基 - 氨基 - 羰基、苯基、苄基和呋喃基。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 IIa 或 IIb 的嘌呤基 - 吡唑衍生物

[0030]



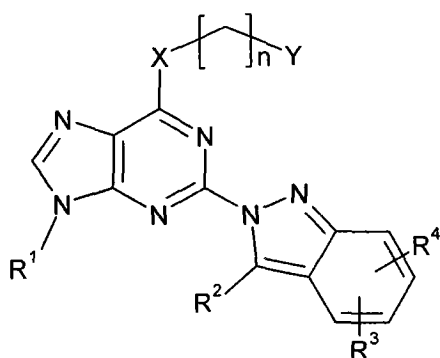
[0031] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐,其中

[0032] n、X、Y 和 R¹ 如上述定义 ;和

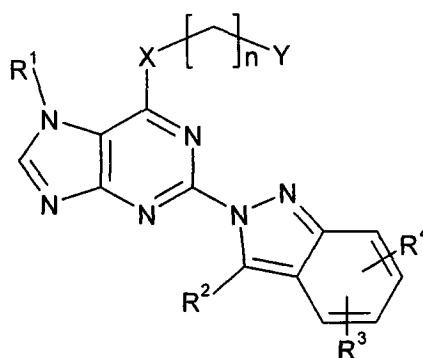
[0033] R²、R³ 和 R⁴ 之一表示氢 ;且 R²、R³ 和 R⁴ 中的另两个彼此独立地表示烷基、羟基 - 烷基、环烷基、环烷基 - 烷基、烯基、炔基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、烷氧基 - 羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、氨基 - 羰基、N,N-二烷基 - 氨基 - 羰基、苯基、苄基或呋喃基。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 IIIa 或 IIIb 的嘌呤基 - 吡唑基衍生物

[0035]



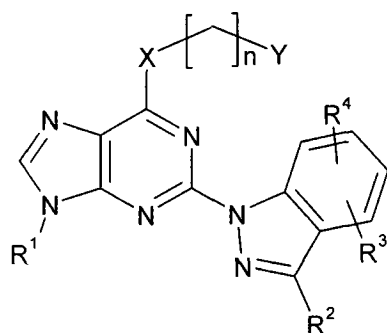
(IIIa)



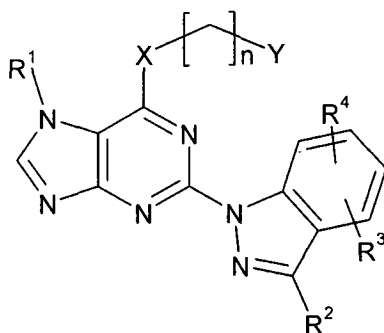
(IIIb)

[0036] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其 药学可接受的盐,其中 n、X、Y、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如上述定义。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 IVa 或 IVb 的嘌呤基 - 咪唑基衍生物
[0038]



(IVa)

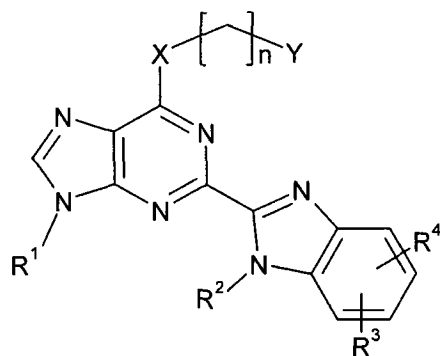


(IVb)

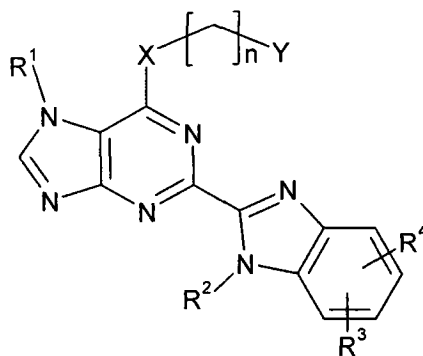
[0039] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐,其中 n、X、Y、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如上述定义。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Va 或 Vb 的嘌呤基 - 苯并咪唑基衍生物

[0041]



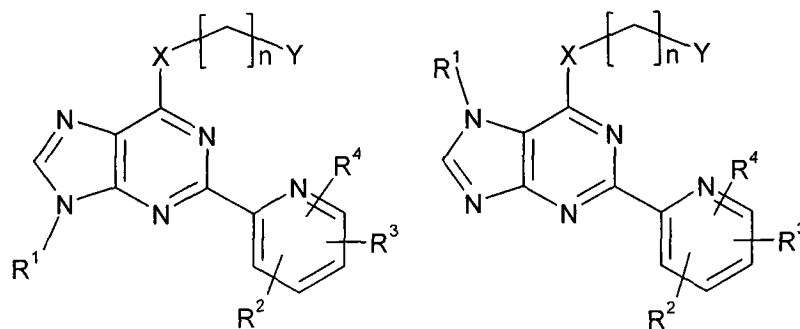
(Va)



(Vb)

[0042] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐,其中 n、X、Y、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如上述定义。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 VIa 或 VIb 的嘌呤基 - 吡啶基衍生物
[0044]



(VIa)

(VIb)

[0045] 其异构体或其异构体的混合物、其 N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐，其中 n、X、Y、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如上述定义。

[0046] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 Ia 的化合物。

[0047] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 Ib 的化合物。

[0048] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 IIa 的化合物。

[0049] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 IIb 的化合物。

[0050] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 或 VIb 的化合物，其中 n 为 0、1、2 或 3。

[0051] 在另一个实施方案中，n 为 0、1 或 2。

[0052] 在另一个实施方案中，n 为 0 或 1。

[0053] 在另一个实施方案中，n 为 0。

[0054] 在另一个实施方案中，n 为 1。

[0055] 在另一个实施方案中，n 为 2。

[0056] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 或 VIb 的化合物，其中 X 表示 O、S 或 NR'；其中 R' 表示氢、烷基、环烷基、苯基或苄基。

[0057] 在另一个实施方案中，X 表示 NR'；其中 R' 表示氢、烷基或环烷基。

[0058] 在另一个实施方案中，X 表示 NR'；其中 R' 表示氢或甲基。

[0059] 在另一个实施方案中，X 表示 O、S 或 NH。

[0060] 在另一个实施方案中，X 表示 O。

[0061] 在另一个实施方案中，X 表示 S。

[0062] 在另一个实施方案中，X 表示 NH。

[0063] 在另一个实施方案中，本发明的衍生物是式 Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 或 VIb 的化合物，其中 Y 表示烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基；所述烷基、环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代：烷基、环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、氰基、硝基和氨基。

[0064] 在另一个实施方案中，Y 表示环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基；所述苯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代：烷基、环烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、氰基、硝基和氨基。

[0065] 在另一个实施方案中, Y 表示环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基; 所述苯基和吡啶基任选地被选自以下的一个取代基取代: 卤素 (特别是氟或氯), 和三氟甲基。

[0066] 在另一个实施方案中, Y 表示环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基; 所述苯基和吡啶基任选地被一个卤素取代, 特别是氟、氯或溴。

[0067] 在另一个实施方案中, Y 表示环烷基、苯基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基或吡啶基。

[0068] 在另一个实施方案中, Y 表示环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0069] 在另一个实施方案中, Y 表示环己基。

[0070] 在另一个实施方案中, Y 表示苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基。

[0071] 在另一个实施方案中, Y 表示吡啶基; 所述吡啶基任选地被一个选自以下的取代基取代: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基羰基、硝基和氨基。

[0072] 在另一个实施方案中, Y 表示吡啶基; 所述吡啶基任选地被卤素取代, 特别是氟、氯或溴。

[0073] 在另一个实施方案中, Y 表示吡啶基; 所述吡啶基任选地被氯取代。在另一个实施方案中, Y 表示吡啶基。

[0074] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被一个选自以下的取代基取代: 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基羰基、硝基和氨基。

[0075] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被一个选自以下的取代基取代: 卤素、三氟甲基、羰基、硝基和氨基。

[0076] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被卤素取代, 特别是氟、氯或溴。

[0077] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被氟取代。

[0078] 在另一个实施方案中, Y 表示被氟取代的苯基。

[0079] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被氯取代。

[0080] 在另一个实施方案中, Y 表示被氯取代的苯基。

[0081] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被三氟甲基取代。

[0082] 在另一个实施方案中, Y 表示被三氟甲基取代的苯基。

[0083] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被羰基取代。

[0084] 在另一个实施方案中, Y 表示被羰基取代的苯基。

[0085] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被硝基取代。

[0086] 在另一个实施方案中, Y 表示被硝基取代的苯基。

[0087] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基; 所述苯基任选地被氨基取代。

[0088] 在另一个实施方案中, Y 表示被氨基取代的苯基。

[0089] 在另一个实施方案中, Y 表示苯基。

[0090] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia、Ib、IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 或 VIb 的化合物, 其中 R¹ 表示氢、烷基或烷氧基 - 烷基。

[0091] 在另一个实施方案中, R¹ 表示氢。

[0092] 在另一个实施方案中, R¹ 表示烷基。

- [0093] 在另一个实施方案中, R^1 表示甲基。
- [0094] 在另一个实施方案中, R^1 表示乙基。
- [0095] 在另一个实施方案中, R^1 表示烷氧基 - 烷基。
- [0096] 在另一个实施方案中, R^1 表示甲氧基 - 乙基。
- [0097] 在另一个实施方案中, R^1 表示乙氧基 - 乙基。
- [0098] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示选自以下的杂环基: 吡唑基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基和吡啶基, 所述吡唑基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次: 烷基、羟基 - 烷基、环烷基、环烷基 - 烷基、烯基、炔基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、烷氧基 - 羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、氨基 - 羰基、N, N- 二烷基 - 氨基 - 羰基、苯基、苄基和呋喃基。
- [0099] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示选自以下的杂环基: 吡唑基和吡啶基, 所述吡唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次: 烷基、羟基 - 烷基、卤素、三氟甲基、烷氧基、烷氧基 - 羰基、硝基、氨基、苯基和呋喃基。
- [0100] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示选自以下的杂环基: 吡唑基和吡啶基, 所述吡唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次: 烷基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基, 和苯基。
- [0101] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示选自以下的杂环基: 吡唑基和吡啶基, 所述吡唑基和吡啶基被选自以下的取代基取代两次或更多次: 烷基、卤素和三氟甲基。
- [0102] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示选自以下的杂环基: 吡唑基和吡啶基, 所述吡唑基和吡啶基被烷基取代两次或更多次。
- [0103] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被烷基取代两次或更多次的吡唑基。
- [0104] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被烷基取代两次的吡唑基。
- [0105] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被甲基取代两次的吡唑基。
- [0106] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被烷基取代三次的吡唑基。
- [0107] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被甲基取代三次的吡唑基。
- [0108] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被卤素取代两次或更多次的吡唑基。
- [0109] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被三氟甲基取代两次或更多次的吡唑基。
- [0110] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被硝基取代两次或更多次的吡唑基。
- [0111] 在另一个实施方案中, 本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物, 其中 Het 表示被氨

基取代两次或更多次的吡唑基。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次或更多次的吡唑基:烷基和卤素。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和卤素。

[0114] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代三次的吡唑基:烷基和卤素。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和三氟甲基。

[0116] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和羟基-烷基。

[0117] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和烷氧基-羰基。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和苯基。

[0119] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 Ia 或 Ib 的化合物,其中 Het 表示被选自以下的取代基取代两次的吡唑基:烷基和呋喃基。

[0120] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是式 IIa、IIb、IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、VIa 或 VIb 的化合物,其中 R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示烷基、羟基-烷基、环烷基、环烷基-烷基、烯基、炔基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧基、烷氧基-羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、氨基-羰基、N, N-二烷基-氨基-羰基、苯基、苄基或呋喃基。

[0121] 在另一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示烷基、羟基-烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、烷氧基-羰基、硝基、氨基、苯基苄基或呋喃基。

[0122] 在另一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示烷基、卤素、三氟甲基、硝基或氨基。

[0123] 在另一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示烷基、苯基或呋喃基。

[0124] 在另一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示烷基。

[0125] 在另一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 之一表示氢;且 R^2 、 R^3 和 R^4 中的另两个彼此独立地表示卤素。

[0126] 在本发明的另一个实施方案中,烷基表示甲基。

[0127] 在本发明的另一个实施方案中,烷基表示乙基。

[0128] 在本发明的另一个实施方案中,卤素表示氟。

[0129] 在本发明的另一个实施方案中,卤素表示氯。

[0130] 在另一个实施方案中,本发明的衍生物是:

[0131] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺;

- [0132] 环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0133] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0134] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0135] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0136] 6-(4-氯-苯基硫烷基)-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤；
- [0137] [2-(4-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；
- [0138] [2-(5-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；
- [0139] 环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0140] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氟-苯基)-胺；
- [0141] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0142] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0143] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺；
- [0144] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-吡啶-4-基-胺；
- [0145] (5-氯-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0146] (6-氯-吡啶-3-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0147] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-硝基-苯基)-胺；
- [0148] 4-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-苄腈；
- [0149] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺；
- [0150] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯乙基-胺；
- [0151] (4-溴-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0152] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0153] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二乙基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0154] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(3,4,5-三甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0155] [2-(4-氯-3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；
- [0156] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-苯基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0157] (4-氯-苯基)-[2-(3-呋喃-2-基-5-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺；
- [0158] 1-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯；
- [0159] [2-(3,5-双-三氟甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺；

基)-胺;

[0160] N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯-1,4-二胺;

[0161] {2-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-2H-吡唑-3-基}-甲醇;

[0162] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺;

[0163] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺;或

[0164] 其异构体或其异构体的混合物、其N-氧化物、其前体药物、或其药学可接受的盐。

[0165] 本文中所述的两个或更多个实施方案的任何组合也被考虑为在本发明范围内。

[0166] 取代基的定义

[0167] 在本发明的上下文中,卤素表示氟、氯、溴或碘。

[0168] 在本发明的上下文中,烷基基团是指单价的、饱和的、直链或支链的烃链。所述烃链优选包含一到十八个碳原子(C₁₋₁₈-烷基),例如一到六个碳原子(C₁₋₆-烷基;低级烷基),包括戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基和异己基。在另一个实施方案中,烷基表示C₁₋₄-烷基基团,包括丁基、异丁基、仲丁基,和叔丁基。在本发明的另一个实施方案中,烷基表示C₁₋₃-烷基基团,所述C₁₋₃-烷基特别是甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0169] 在本发明的上下文中,烯基基团是指包含一个或多个双键的碳链,包括二烯、三烯和多烯。在另一个实施方案中,本发明的烯基基团包括二到八个碳原子(C₂₋₈-烯基),例如二到六个碳原子(C₂₋₆-烯基),包括至少一个双键。在另一个实施方案中,本发明的烯基基团为乙烯基;1-或2-丙烯基;1-,2-或3-丁烯基、或1,3-丁烯基;1-,2-,3-,4-或5-己烯基、或1,3-己烯基、或1,3,5-己烯基;1-,2-,3-,4-,5-,6-,或7-辛烯基、或1,3-辛烯基、或1,3,5-辛烯基、或1,3,5,7-辛烯基。

[0170] 在本发明的上下文中,炔基基团是指包含一个或多个三键的直链或支链碳链,包括二炔、三炔和多炔。在另一个实施方案中,本发明的炔基基团包括二到八个碳原子(C₂₋₈-炔基),例如二到六个碳原子(C₂₋₆-炔基),包括至少一个三键。在另一个实施方案中,本发明的炔基基团为乙炔基;1-,或2-丙炔基;1-,2-,或3-丁炔基、或1,3-丁二炔基;1-,2-,3-,4-戊炔基、或1,3-戊二炔基;1-,2-,3-,4-,或5-己炔基、或1,3-己二炔基或1,3,5-己三炔基;1-,2-,3-,4-,5-,或6-庚炔基、或1,3-庚二炔基、或1,3,5-庚三炔基;1-,2-,3-,4-,5-,6-,或7-辛炔基、或1,3-辛二炔基、或1,3,5-辛三炔基、或1,3,5,7-辛四炔基。

[0171] 在本发明的上下文中,羟基-烷基基团是指上述定义的烷基基团,其中羟基-烷基基团被一个或多个羟基基团取代的。本发明的羟基-烷基基团的实例包括2-羟基-乙基、3-羟基-丙基、4-羟基-丁基、5-羟基-戊基和6-羟基-己基。

[0172] 在本发明的上下文中,环烷基基团是指环状的烷基基团,优选包含三到十个碳原子(C₃₋₁₀-环烷基),例如三到八个碳原子(C₃₋₈-环烷基),包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基;或例如三到六个碳原子(C₃₋₆-环烷基),包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0173] 在本发明的上下文中,环烷基-烷基基团是指上述定义的环烷基基团,所述环烷基基团如上所述在烷基上被取代。本发明的环烷基-烷基基团的实例包括环丙基甲基和环

丙基乙基。

[0174] 在本发明的上下文中,烷氧基基团表示“烷基-O-”基团,其中烷基如上述定义。本发明的烷氧基基团的实例包括甲氧基和乙氧基。

[0175] 在本发明的上下文中,烷氧基-烷基基团是指“烷基-O-烷基-”基团,其中烷基如上述定义。本发明的烷氧基-烷基基团的实例包括甲氧基-甲基、甲氧基-乙基、乙氧基-甲基,和乙氧基-乙基。

[0176] 在本发明的上下文中,烷氧基-羰基基团是指“烷基-O-CO-”基团,其中烷基如上述定义。本发明的烷氧基-羰基基团的实例包括甲基-、乙基-和丙基-酯基团。

[0177] 在本发明的上下文中,氨基-羰基基团是指“氨基-CO-”基团。

[0178] 在本发明的上下文中,N,N-二烷基-氨基-羰基基团是指被上述定义的烷基基团二取代的(叔)氨基-羰基基团。

[0179] 异构体

[0180] 本发明的衍生物可以以不同的立体异构体形式存在,包括对映异构体、非对映体、以及几何异构体(顺-反异构体)。本发明包括所有这些异构体及其任何混合物(包括外消旋混合物)。

[0181] 消旋形式可以通过已知的方法和技术拆分为光学对映体。分离非对映体盐的一个方法是使用光学活性的酸,并通过用碱处理而释放光学活性的胺化合物。将外消旋物拆分为光学对映体的另一个方法是基于在光学活性基质上进行的色谱分离法。由此,本发明的外消旋化合物可以拆分为它们的光学对映体,例如通过例如 d- 或 l-(酒石酸盐、扁桃酸盐、或樟脑磺酸盐)盐的分级结晶。

[0182] 本发明的化合物还可以通过使本发明的化合物与光学活性的活化羧酸反应而形成非对映体酰胺来拆分,所述光学活性的活化羧酸例如衍生自 (+) 或 (-) 苯丙氨酸, (+) 或 (-) 苯基甘氨酸, (+) 或 (-) 樟脑酸,或者通过使本发明的化合物与光学活性的氯甲酸酯等反应形成非对映体氨基甲酸酯来拆分。

[0183] 用于拆分光学异构体的另外的方法是本领域中已知的。这种方法包括由 Jaques J, Collet A, & Wilen Sin “Enantiomers, Racemates, 和 Resolutions”, John Wiley 和 Sons, New York (1981) 描述的那些。

[0184] 此外,本发明的一些化合物可以是肟,因此,取决于在 $-C=N-$ 双键周围的取代基的排列,其可以作为两种形式(顺式和反式(Z-和E-形式))存在。因此,本发明的化合物可以是顺式或反式(Z-和E-形式),或者是其混合物。

[0185] 药学可接受的盐

[0186] 本发明的衍生物可以以适合于预定给药的任何形式提供。适合的形式包括本发明化合物的药学(即生理学)可接受的盐、和前药或前体药物形式。

[0187] 药学可接受的加成盐的实例包括但不限于无毒的无机酸和有机酸加成盐,例如衍生自盐酸的盐酸盐、衍生自氢溴酸的氢溴酸盐、衍生自硝酸的硝酸盐、衍生自高氯酸的高氯酸盐、衍生自磷酸的磷酸盐、衍生自硫酸的硫酸盐、衍生自甲酸的甲酸盐、衍生自乙酸的乙酸盐、衍生自乌头酸的乌头酸盐、衍生自抗坏血酸的抗坏血酸盐、衍生自苯磺酸的苯磺酸盐、衍生自苯甲酸的苯甲酸盐、衍生自肉桂酸的肉桂酸盐、衍生自柠檬酸的柠檬酸盐、衍生自双羟萘酸的双羟萘酸盐、衍生自庚酸的庚酸盐、衍生自反丁烯二酸的反丁烯二酸盐、衍生

自谷氨酸的谷氨酸盐、衍生自羟基乙酸的羟基乙酸盐、衍生自乳酸的乳酸盐、衍生自马来酸的马来酸盐、衍生自丙二酸的丙二酸盐、衍生自扁桃酸的扁桃酸盐、衍生自甲烷磺酸的甲烷磺酸盐、衍生自乙烷磺酸的乙烷磺酸盐、衍生自萘-2-磺酸的萘-2-磺酸盐、衍生自邻苯二甲酸的邻苯二甲酸盐、衍生自水杨酸的水杨酸盐、衍生自山梨酸的山梨酸盐、衍生自硬脂酸的硬脂酸盐、衍生自琥珀酸的琥珀酸盐、衍生自酒石酸的酒石酸盐、衍生自对甲苯磺酸的对甲苯磺酸盐等。这种盐可以通过本领域中公知的和描述的操作来形成。

[0188] 其它酸例如草酸,可能不能被认为是药学可接受的,可用于制备在获得本发明的衍生物及其药学可接受的酸加成盐的过程中用作中间体的盐。

[0189] 本发明的化合物的金属盐包括碱金属盐,例如包含羧基基团的本发明化合物的钠盐。

[0190] 在本发明的上下文中,还考虑了含氮化合物的“鎓盐”作为药学可接受的盐。“鎓盐”的实例包括烷基-鎓盐、环烷基-鎓盐、和环烷基烷基-鎓盐。

[0191] 本发明的衍生物可以作为可溶解的或不溶解的形式与药学可接受的溶剂例如水、乙醇等一起提供。可溶解的形式还可以包括水合物形式,例如一水合物、二水合物、半水合物、三水合物、四水合物等。一般说来,对于本发明的目的来说,可溶解的形式被认为与不溶解形式等效。

[0192] 制备方法

[0193] 本发明的衍生物可以通过化学合成的常规方法制备,例如在工作实施例中描述的那些。用于本申请的方法的起始原料是已知的,或者可以通过常规方法从市售的化学试剂容易地制备。

[0194] 本文中所述的最终产物可以通过常规技术分离,例如提取、结晶、蒸馏、色谱分离等。

[0195] 生物活性

[0196] 本发明的衍生物已经进行了体外实验,并且发现可用作钾通道调节剂。本发明的化合物能够选择性地调节 SK1、SK2 和 / 或 SK 3 通道。

[0197] 因此,在另一个方面中,本发明涉及本发明的衍生物用于生产药物的用途,所述药物可用于治疗或减轻与钾通道,例如 SK 通道(例如,SK1、SK2 和 / 或 SK3 通道)的活性有关的疾病或病症。

[0198] 在另一个实施方案中,所述与钾通道的活性有关的疾病或病症为呼吸道疾病、癫痫症、惊厥、癫痫发作、失神发作、脉管痉挛、冠状动脉痉挛、肾病、多囊肾病、膀胱痉挛、膀胱过度活化(OAB)、尿失禁、膀胱流出阻塞、间质性膀胱炎(IC)、勃起功能障碍、胃肠功能失调、分泌性腹泻、局部缺血、脑缺血、缺血性心脏病、心绞痛、冠心病、孤独症、共济失调、创伤性脑损伤、帕金森氏病、双相性精神障碍、精神病、精神分裂症、焦虑症、抑郁症、躁狂症、情感障碍、痴呆、记忆和注意力缺陷、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、痛经、发作性睡病、雷诺氏病、间歇性跛行、舍伦格综合症、心律不齐、高血压、强制性肌肉营养不良、痉挛状态、口干症、II型糖尿病、高胰岛素血症、早产、秃顶、癌症、肠易激综合征(IBS)、免疫抑制、偏头痛或疼痛(例如骨盆疼痛或腹痛)、或由停止滥用化学物质(特别是鸦片样物质、海洛因、可卡因和吗啡、苯二氮_革和苯二氮_革样药物)、和酒精引起的戒断症状。

[0199] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为呼吸道疾病、尿失禁、

勃起功能障碍、焦虑症、癫痫症、精神病、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 或疼痛。

[0200] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为呼吸道疾病(特别是哮喘)、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)或鼻漏。

[0201] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为膀胱过度活化,例如尿失禁。

[0202] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为尿失禁。

[0203] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为癫痫症、癫痫发作、失神发作或惊厥。

[0204] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为精神分裂症。

[0205] 在另一个实施方案中,与钾通道的活性有关的疾病或病症为疼痛。

[0206] 试验的化合物表现出如本文中所述测定的微摩尔和亚微摩尔范围的生物活性,即,低于 1 到高于 100 μM ,例如低于 0.1 到约 10 μM 的范围。

[0207] 药物组合物

[0208] 在又一个的方面中,本发明提供新的药物组合物,其包括治疗有效量的本发明的衍生物。

[0209] 尽管用于治疗的本发明的衍生物可以作为未加工的化合物形式给药,但是优选将活性成分(任选地为生理学可接受的盐的形式)与一种或多种助剂、赋形剂、载体和/或稀释剂一起引入到药物组合物中。

[0210] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包括本发明的衍生物或其药学可接受的盐或其衍生物,以及为其使用的一种或多种药学可接受的载体和可选的其它治疗用和/或预防用成分。所述载体在与制剂的其它成分相容并且不对其接受者有害的意义上必须是“可接受的”。

[0211] 本发明的药物组合物可以是适合于口服给药、直肠给药、支气管给药、经鼻给药、局部给药(包括经颊和舌下给药)、透皮给药、阴道给药或非肠道(包括皮肤、皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼球内注射或输注)给药的那些,或者是适合于通过吸入或吹入给药的形式(包括粉末和液体气雾剂给药),或者通过持续释放系统给药。持续释放系统的适合的实例包括包含本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,所述基质可以是成型制品的形式,例如薄膜或微胶囊。

[0212] 因此,可以将本发明的衍生物与常规的辅助剂、载体、或稀释剂一起置于其药物组合物和单位剂量形式中。这种形式包括固体形式,特别是片剂、填充胶囊、粉末和丸剂形式,和液体形式,特别是含水或非水溶液、悬浮液、乳剂、酏剂、以及填充有所述含水或非水溶液、悬浮液、乳剂、酏剂的胶囊,上述都是用于口服使用;用于直肠给药的栓剂、和用于非肠道使用的无菌的可注射溶液。这种药物组合物及其单位剂型可以包括常规比例的常规成分,含或者不含另外的活性化合物或要素,且这种单位剂型可以包含与要使用的预定日剂量范围相当的任何适合的有效量的活性成分。

[0213] 本发明的衍生物可以以各种口服和非肠道剂型给药。对于本领域技术人员显而易见的是,以下剂型可以包括本发明的化合物或本发明化合物的药学可接受的盐作为活性组分。

[0214] 对于从本发明化合物制备药物组合物,药学可接受的载体可以是固体或液体。固

体形式制备物包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、和可分散颗粒。固体载体可以是如下的一种或多种物质,其还可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂、或包囊材料。

[0215] 在粉末中,载体是细分散的固体,为与细分散的活性组分的混合物。

[0216] 在片剂中,活性组分与具有所需结合能力的载体以适合的比例混合并且压缩为期望的形状和大小。

[0217] 优选粉末和片剂包含 5 或 10% 到约 70% 的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可脂等。术语“制备物”意在包括活性化合物与包囊材料的制剂,所述包囊材料作为用于提供胶囊的载体,胶囊中活性组分与或不与载体被载体所包围,因此所述载体与其相结合。同样地,包括扁囊剂和锭剂。可以使用片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂作为适合于口服给予的固体剂型。

[0218] 为了制备栓剂,首先将熔点低的蜡(例如,脂肪酸甘油酯的混合物或可可脂)熔融,并将活性组分均匀地分散在其中,例如借助搅拌。然后将熔融的均质混合物倾倒在适当大小的模具,使其冷却,由此固化。

[0219] 适合于阴道给药的组合物可以作为阴道栓、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂存在,包含除活性成分之外的本领域中已知适合的这种载体。

[0220] 液体制备物包括溶液、悬浮液、和乳剂,例如水或水-丙二醇溶液。例如,非肠道注射用液体制备物可以配制为在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0221] 因此,本发明的衍生物可以配制用于非肠道给药(例如通过注射给药,例如快速浓注或连续输注)并且可以作为单位剂型存在于安瓿、预填充的注射器、小体积输注或多剂量容器中,含加入的防腐剂。所述组合物可以为在油性或水性媒介物中的诸如悬浮液、溶液、或乳剂的形式,并且可以包含配制试剂例如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以为通过无菌固体的无菌分离或从溶液冷冻干燥得到的粉末形式,用于在使用之前用适合的媒介物(例如,无菌的、无热原的水)构成。

[0222] 适合于口服使用的水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并且根据需要加入适合的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0223] 适合于口服给药的含水悬浮液可以通过将细分散的活性组分分散在含粘性材料(例如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的助悬剂)的水中来生产。

[0224] 还包括在即将使用之前转化为用于口服给药的液体形式制备物的固体形式制备物。这种液体形式包括溶液、悬浮液、和乳液。这些制备物可以包含除活性组分之外的着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0225] 对于向表皮局部给药,可以将本发明的化合物配制为膏剂、霜剂或洗剂,或者配制为透皮贴剂。例如,膏剂和霜剂可以使用水性或油性基质外加适合的增稠剂和/或胶凝剂来配制。洗剂可以使用水性或油性基质来配制,并且通常包含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、或着色剂。

[0226] 适合于在口中局部给药的组合物包括锭剂,其包括在经过调味的基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的活性剂;软锭剂,包括在惰性基质(例如,明胶和甘油或蔗

糖和阿拉伯胶)中的活性成分;和嗽口水,其包括在适合的液体载体中的活性成分。

[0227] 溶液或悬浮液通过常规方法对鼻腔直接施用,例如使用滴管、移液管或喷雾器。组合物可以作为单剂量或多剂量形式提供。在滴管或移液管的后一种情况中,可以通过由患者给药适当的预定量的溶液或悬浮液来实现。在喷雾器的情况中,可以通过例如计量的雾化喷雾泵来实现。

[0228] 对呼吸道的给药也可以借助气雾剂来实现,其中将活性成分提供在含适当推进剂(例如,氯氟烃(CFC,如二氯二氟甲烷、三氯氟代甲烷、或二氯四氟乙烷)、二氧化碳、或其它适合的气体)的加压包装中。气雾剂还可以方便地包含表面活性剂,例如卵磷脂。药物的剂量可以通过提供计量阀来控制。

[0229] 或者,活性成分可以以干燥粉末形式提供,例如化合物在适合的粉末基质中的粉末混合物,所述粉末基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(例如,羟基丙基甲基纤维素)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。方便地,粉末载体在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以作为单位剂量形式存在,例如,为例如明胶的胶囊或药盒中的形式,或者为可以借助吸入器给予粉末的泡罩包装。

[0230] 在设计用于对呼吸道给药的组合物中(包括鼻内组合物),化合物通常具有例如5微米或更小的小粒径水平。这种粒径可以通过本领域中已知的设备得到,例如,通过微粉化。

[0231] 在期望时,可以使用适合于提供活性成分持续释放的组合物。

[0232] 优选药物制备物为单位剂型。在这种剂型中,制备物被再分成包含适当量活性组分的单位剂量。所述单位剂型可以是包装的制备物,所述包装包含离散量的制备物,例如包装的片剂、胶囊、和在小瓶或安瓿中的粉末。另外,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂、或锭剂本身,或者,其可以是包装形式的适当数量的任何这些剂型。

[0233] 在一个实施方案中,本发明提供用于口服给药的片剂或胶囊。

[0234] 在另一个实施方案中,本发明提供用于静脉内给药和连续输注的液体。

[0235] 关于制剂和管理的技术方面的更多细节,可以在最新版的 Remington's Pharmaceutical Sciences(Maack Publishing Co., Easton, PA) 中找到。

[0236] 治疗有效剂量是指改善所述症状或病况的活性成分的量。治疗效能和毒性,例如 ED_{50} 和 LD_{50} , 可以通过在细胞培养或实验动物中进行的标准药理学操作来测定。治疗效能和毒性效能之间的剂量比例是治疗指数,其可以表示为比值 LD_{50}/ED_{50} 。优选表现出大的治疗指数的药物组合物。

[0237] 当然,给药的剂量必须根据要治疗的个体的年龄、体重和病况、以及给药途径、剂型和方案、和期望的结果来小心地调节,当然,确切的剂量应该由医师决定。

[0238] 实际的剂量取决于要治疗的疾病的性质和严重程度以及给药途径,由医生来判断,并且可以根据本发明的特定情况滴定剂量来改变,以便产生期望的治疗效果。然而,目前考虑的是,对于治疗性处理,药物组合物包含每个单个剂量为约0.1到约500mg的活性成分,例如约1到约100mg,例如约1到约10mg的活性成分是适合的。

[0239] 活性成分可以作为每天一个或几个剂量来给药。在某些情况中,在低到 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i. v. 和 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ p. o. 的剂量得到满意效果。剂量范围的上限目前考虑为约 $10\text{mg}/\text{kg}$ i. v. 和 $100\text{mg}/\text{kg}$ p. o.。其它范围为约 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 到约 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ i. v., 和约 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$

到约 100mg/kg/ 天 p. o. 。

[0240] 治疗方法

[0241] 在另一个方面中,本发明提供用于预防、治疗或减轻包括人在内的活的动物体的疾病或病症或病况的方法,所述疾病、病症或病况对钾通道(特别是 SK 通道)的调节有响应,且所述方法包括对此需要的包括人在内的这种活的动物体给予治疗有效量的本发明的衍生物。

[0242] 本发明所考虑的适应症为上述的那些。

[0243] 目前考虑的适合的剂量范围为每天 0.1-1000 毫克、每天 10-500 毫克、或每天 30-100 毫克,照例依赖于确切的给药方式、给药形式、给药所针对的适应症、所涉及的受试者及其体重、以及另外的主管医生或兽医的偏好和经验。

[0244] 在某些情况中,可以在低到 0.005mg/kg i. v. 和 0.01mg/kg p. o. 的剂量获得满意效果。剂量范围的上限为约 10mg/kg i. v. 和 100mg/kg p. o. 。其它范围为约 0.001 到约 1mg/kg i. v. 和约 0.1 到约 10mg/kg p. o. 。

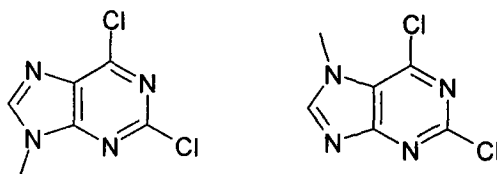
实施例

[0245] 参考以下实施例进一步说明本发明,意在其不以任何方式限制要求保护的本发明的范围。

[0246] 实施例 1

[0247] 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤和 2,6-二氯-7-甲基-7H-嘌呤

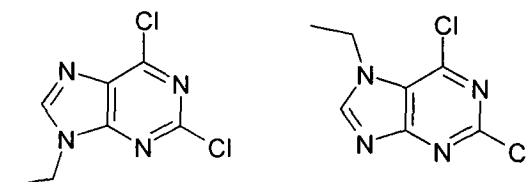
[0248]



[0249] 将氢化钠(60%,在矿物油中,2.53g,63.5mmol)加入到冰冷却的 2,6-二氯嘌呤(10.0g,52.9mmol)的四氢呋喃(75mL)并将混合物搅拌 30 分钟。滴加碘甲烷(3.29mL,52.9mmol)并将反应混合物搅拌过夜。加入水并将水相用乙酸乙酯提取两次。合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。加入二氯甲烷并通过过滤收集未溶解的物质。结晶化合物确定为 2,6-二氯-7-甲基-7H-嘌呤(1.19g,11%)。将滤液真空浓缩并且通过快速色谱法纯化(乙酸乙酯/庚烷),得到 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤(3.0g,28%)。

[0250] 2,6-二氯-9-乙基-9H-嘌呤和 2,6-二氯-7-乙基-7H-嘌呤

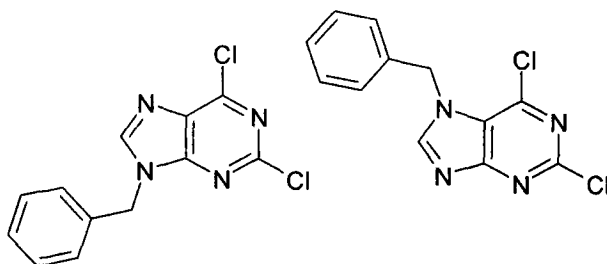
[0251]



[0252] 根据实施例 1 制备,使用碘乙烷代替碘甲烷。

[0253] 9-苄基-2,6-二氯-9H-嘌呤和 7-苄基-2,6-二氯-7H-嘌呤

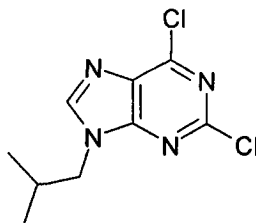
[0254]



[0255] 根据实施例 1 制备,使用苄基溴代替碘甲烷。

[0256] 2,6-二氯-9-异丁基-9H-嘌呤

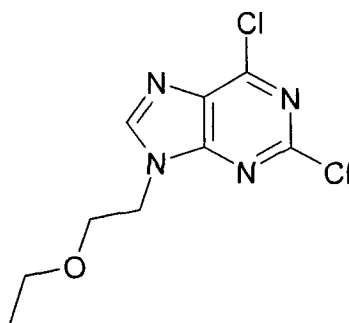
[0257]



[0258] 根据实施例 1 制备,使用 1-溴-2-甲基丙烷代替碘甲烷。在这种情况下,只分离得到一个异构体。

[0259] 2,6-二氯-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤

[0260]

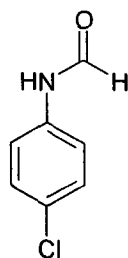


[0261] 根据实施例 1 制备,使用 2-溴乙基乙基醚代替碘甲烷。在这种情况下,只分离得到一个异构体。

[0262] 实施例 2

[0263] N-(4-氯-苯基)-甲酰胺

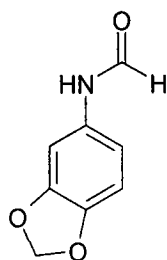
[0264]



[0265] 将 4-氯苯胺 (15g, 117mmol) 和甲酸 (25mL, 663mmol) 加热回流 2 小时。将混合物真空浓缩。加入饱和碳酸氢钠水溶液并将水相用乙酸乙酯提取两次。合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩,得到 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺 (17.6g, 97%), 为灰色结晶化合物。

[0266] N- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 甲酰胺

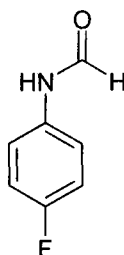
[0267]



[0268] 根据实施例 2 从 3,4-(亚甲二氧基) 苯胺和甲酸制备。

[0269] N-(4- 氟 - 苯基)- 甲酰胺

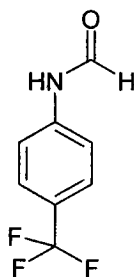
[0270]



[0271] 根据实施例 2 从 4- 氟苯胺和甲酸制备。

[0272] N-(4- 三氟甲基 - 苯基)- 甲酰胺

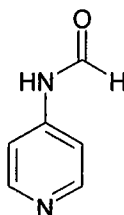
[0273]



[0274] 根据实施例 2 从 4-(三氟甲基) 苯胺和甲酸制备。

[0275] N- 吡啶 -4- 基 - 甲酰胺

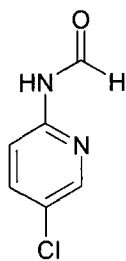
[0276]



[0277] 根据实施例 2 从 4- 氨基吡啶和甲酸制备。

[0278] N-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)- 甲酰胺

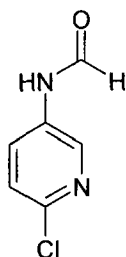
[0279]



[0280] 根据实施例 2 从 2-氨基-5-氯吡啶和甲酸制备。

[0281] N-(6-氯-吡啶-3-基)-甲酰胺

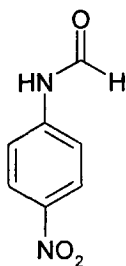
[0282]



[0283] 根据实施例 2 从 5-氨基-2-氯吡啶和甲酸制备。

[0284] N-(4-硝基-苯基)-甲酰胺

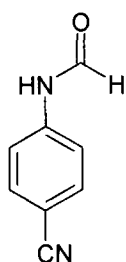
[0285]



[0286] 根据实施例 2 从 4-硝基苯胺和甲酸制备。

[0287] N-(4-氰基-苯基)-甲酰胺

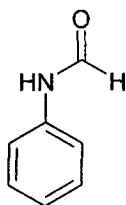
[0288]



[0289] 根据实施例 2 从 4-氰基苯胺和甲酸制备。

[0290] N-苯基-甲酰胺

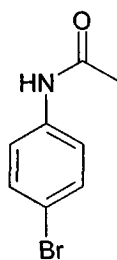
[0291]



[0292] 根据实施例 2 从苯胺和甲酸制备。

[0293] N-(4-溴-苯基)-乙酰胺

[0294]

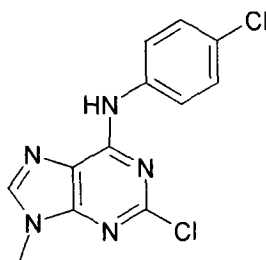


[0295] 根据实施例 2 从 4-溴苯胺和甲酸制备。

[0296] 实施例 3

[0297] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

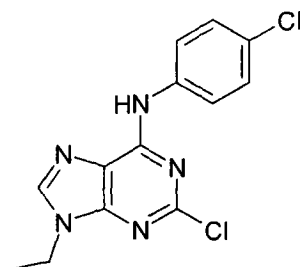
[0298]



[0299] 将 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺 (766mg, 4.93mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL)。加入氢化钠 (60%, 在矿物油中, 240mg, 5.91mmol) 并将混合物搅拌 30 分钟。加入 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤 (1.0g, 4.93mmol) 并将反应混合物在 80℃ 加热 2 小时, 冷却到室温并且倾倒入水中。通过过滤收集得到的沉淀物, 用水洗涤且干燥, 得到 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺 (1.2g, 4.08mmol, 83%)。

[0300] (2-氯-9-乙基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

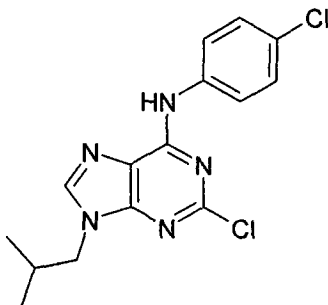
[0301]



[0302] 根据实施例 3 从 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-乙基-9H-嘌呤制备。

[0303] (2-氯-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

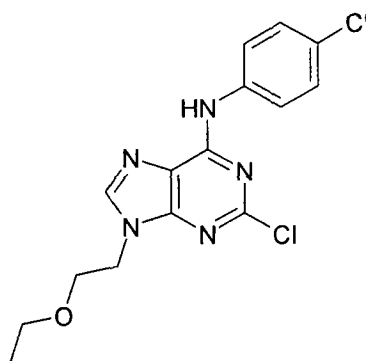
[0304]



[0305] 根据实施例 3 从 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-异丁基-9H-嘌呤制备。

[0306] [2-氯-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺

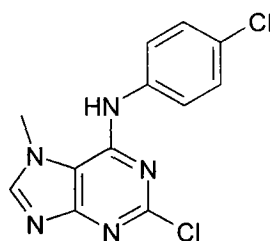
[0307]



[0308] 根据实施例 3 从 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤制备。

[0309] (2-氯-7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

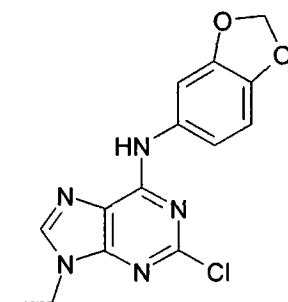
[0310]



[0311] 根据实施例 3 从 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-7-甲基-7H-嘌呤制备。

[0312] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-(2-氯-9-乙基-9H-嘌呤-6-基)-胺

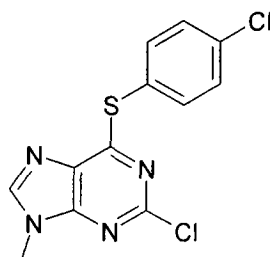
[0313]



[0314] 根据实施例 3 从 N-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-甲酰胺和 2,6-二氯-9-乙基-9H-嘌呤制备。

[0315] 2-氯-6-(4-氯-苯基硫烷基)-9-甲基-9H-嘌呤

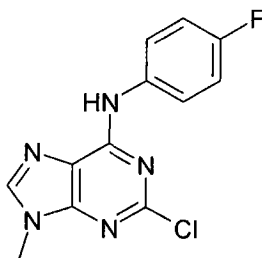
[0316]



[0317] 根据实施例 3 从 4-氯苯硫酚和 2,6-二氯-9-乙基-9H-嘌呤制备。

[0318] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氟-苯基)-胺

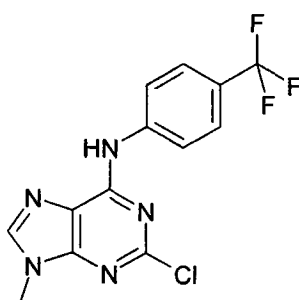
[0319]



[0320] 根据实施例 3 从 N-(4-氟-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0321] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-三氟甲基-苯基)-胺

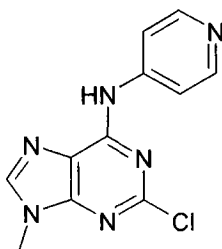
[0322]



[0323] 根据实施例 3 从 N-(4-三氟甲基-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0324] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-吡啶-4-基-胺

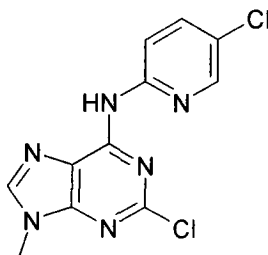
[0325]



[0326] 根据实施例 3 从 N-吡啶-4-基-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0327] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(5-氯-吡啶-2-基)-胺

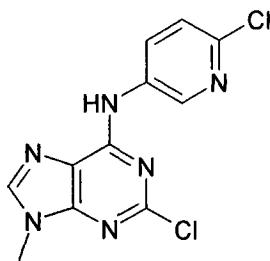
[0328]



[0329] 根据实施例 3 从 N-(5-氯-吡啶-2-基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0330] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(6-氯-吡啶-3-基)-胺

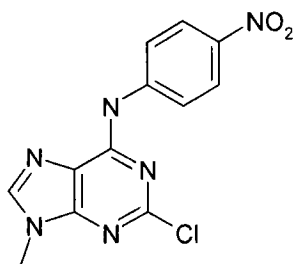
[0331]



[0332] 根据实施例 3 从 N-(6-氯-吡啶-3-基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0333] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-硝基-苯基)-胺

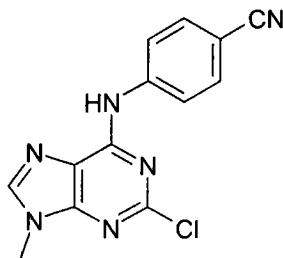
[0334]



[0335] 根据实施例 3 从 N-(4-硝基-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0336] 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基)-苄腈

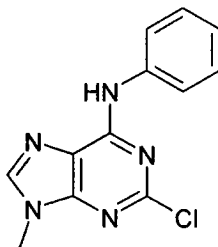
[0337]



[0338] 根据实施例 3 从 N-(4-氰基-苯基)-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0339] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯基-胺

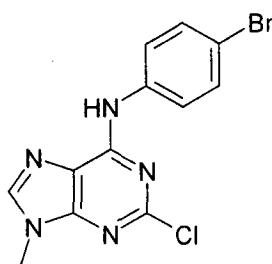
[0340]



[0341] 根据实施例 3 从 N-苯基-甲酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0342] (4-溴-苯基)-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

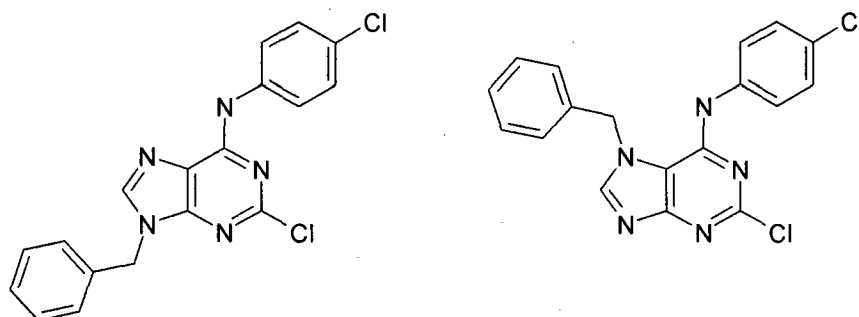
[0343]



[0344] 根据实施例 3 从 N-(4-溴-苯基)-乙酰胺和 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤制备。

[0345] (9-苄基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 (7-苄基-2-氯-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

[0346]

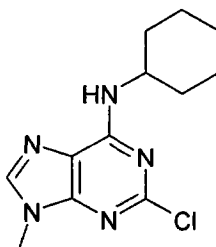


[0347] 根据实施例 3 从 9-苄基-2,6-二氯-9H-嘌呤和 7-苄基-2,6-二氯-7H-嘌呤和 N-(4-氯-苯基)-甲酰胺的混合物制备 (9-苄基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 (7-苄基-2-氯-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺的混合物。

[0348] 实施例 4

[0349] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-环己基-胺

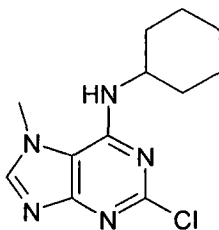
[0350]



[0351] 将 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤 (1.40g, 6.93mmol) 溶解于乙腈 (25mL)。加入三乙胺 (4.81mL, 34.5mmol) 和环己胺 (0.79mL, 6.90mmol) 并将反应混合物在 50℃ 搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温且真空浓缩。加入水, 随后用乙酸乙酯提取。合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤且真空干燥, 得到 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-环己基-胺 (1.5g, 82%), 为结晶化合物。

[0352] (2-氯-7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-环己基-胺

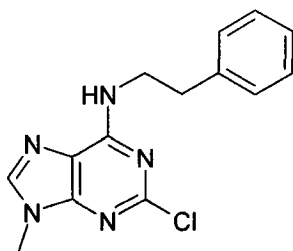
[0353]



[0354] 根据实施例 4 从 7-甲基-2,6-二氯-9H-嘌呤和环己胺制备。

[0355] (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯乙基-胺

[0356]

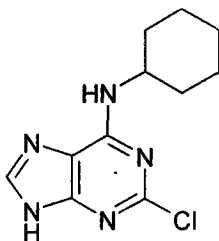


[0357] 根据实施例 4 从 9-甲基-2,6-二氯-9H-嘌呤和苯乙胺制备。

[0358] 实施例 5

[0359] (2-氯-9H-嘌呤-6-基)-环己基-胺

[0360]

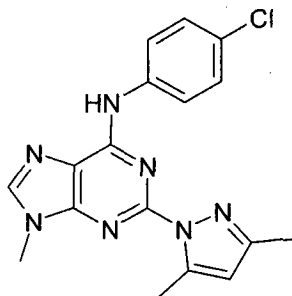


[0361] 将 2,6-二氯嘌呤 (2.5g, 13.23mmol) 和环己胺 (1.51mL, 13.2mmol) 溶解于乙腈 (25mL) 并且加热到 50℃, 保持 5 天。通过过滤收集白色沉淀物并且不经进一步纯化使用。

[0362] 实施例 6

[0363] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 6.1)

[0364]



[0365] 将氢化钠 (60%, 在矿物油中, 160mg, 4.1mmol) 加入到溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的 3,5-二甲基吡唑 (320mg, 3.4mmol) 中并将混合物搅拌 30 分钟。加入 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺 (1.0g 3.40mmol) 并将反应混合物

在 120℃加热 4 天,冷却并且倾倒在水中。水相用乙酸乙酯提取。合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤且真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇/氨),得到(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺(160mg,13%),为黄色结晶化合物。

[0366] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 354.1227Da。计算值 354.123396Da,偏差 -2ppm。

[0367] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺硫酸盐

[0368] 将(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺(10.0g,28.3mmol)溶解于乙醇(200mL)。滴加硫酸(1.7mL,31mmol)。通过过滤收集得到的白色晶体,用乙醇洗涤并且干燥,得到(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺硫酸盐(11.1g,87%),为白色结晶化合物。Mp. 218℃。

[0369] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺盐酸盐

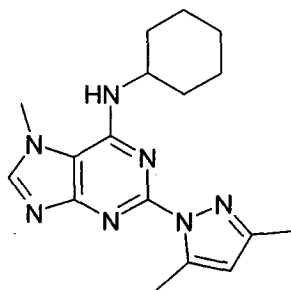
[0370] 将(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺(1.4g,4.0mmol)溶解于乙醇(25mL)。滴加浓盐酸(0.4mL,4.3mmol)。通过过滤收集得到的白色晶体,用乙醇洗涤且干燥,得到(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺盐酸盐(1.3g,84%),为白色结晶化合物。

[0371] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺氢溴酸盐

[0372] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺(500mg,1.4mmol)溶解于乙醇(10mL)。滴加浓的氢溴酸(0.12mL,1.6mmol)。通过过滤收集得到的白色晶体,用乙醇洗涤并且干燥,得到(4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺氢溴酸盐(510mg,83%),为白色结晶化合物。Mp. 235℃。

[0373] 环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺(化合物 6.2)

[0374]

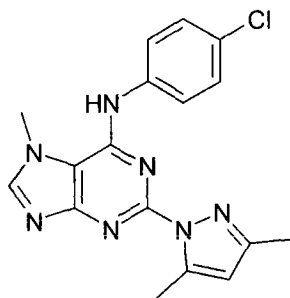


[0375] 根据实施例 6 从(2-氯-7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-环己基-胺和 3,5-二甲基吡唑制备。

[0376] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 326.2081Da。计算值 326.209318Da,偏差 -3.7ppm。

[0377] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7-甲基-7H-嘌呤-6-基]-胺(化合物 6.3)

[0378]

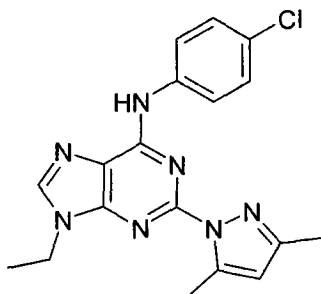


[0379] 根据实施例 6 从 (2-氯-7-甲基-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 3,5-二甲基吡唑制备。

[0380] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 354, 1226Da。计算值 354, 123396Da, 偏差 -2, 2ppm。

[0381] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 6.4)

[0382]

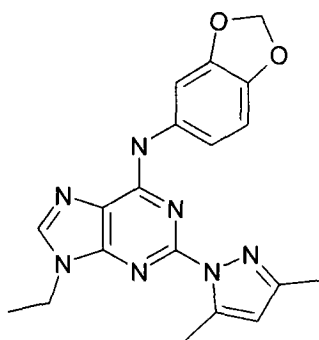


[0383] 根据实施例 6 从 (2-氯-9-乙基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 3,5-二甲基吡唑制备。

[0384] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 368, 1399Da。计算值 368, 139046Da, 偏差 2, 3ppm。

[0385] 苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-乙基-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 6.5)

[0386]

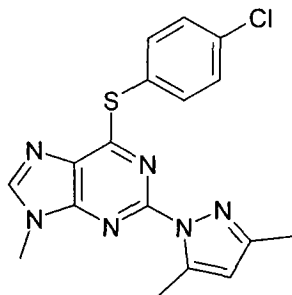


[0387] 根据实施例 6 从苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-(2-氯-9-乙基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 3,5-二甲基吡唑制备。

[0388] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 378. 1679Da。计算值 378. 167848Da, 偏差 0. 1ppm。

[0389] 6-(4-氯-苯基硫烷基)-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤 (化合物 6.6)

[0390]

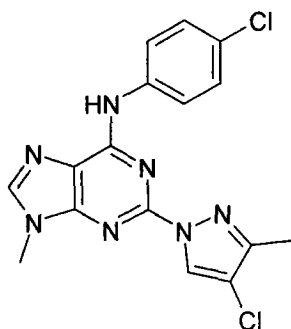


[0391] 根据实施例 6 从 2-氯-6-(4-氯-苯基硫烷基)-9-甲基-9H-嘌呤和 3,5-二甲基吡唑制备。

[0392] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 371.0863Da。计算值 371.084568Da, 偏差 4.7ppm。

[0393] 2-(4-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺
(化合物 6.7)

[0394]

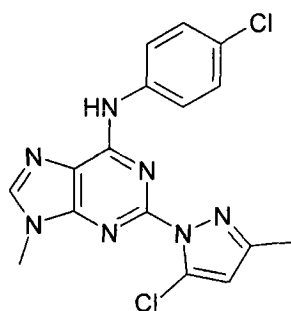


[0395] 根据实施例 6 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 4-氯-3-甲基-1H-吡唑制备。

[0396] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 374.0692Da。计算值 374.068774Da, 偏差 1.1ppm。

[0397] 2-(5-氯-3-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺
(化合物 6.8)

[0398]



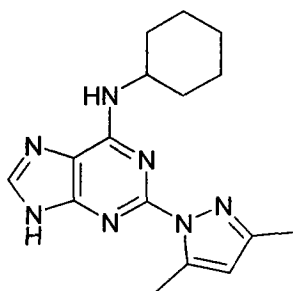
[0399] 根据实施例 6 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 5-氯-3-甲基-1H-吡唑制备。

[0400] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 374.0699Da。计算值 374.068774Da, 偏差 3ppm。

[0401] 实施例 7

[0402] 环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 7.1)

[0403]



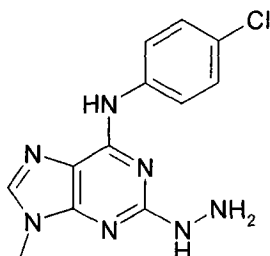
[0404] 将 (2-氯-9H-嘌呤-6-基)-环己基-胺 (1.0g, 3.47mmol)、3,5-二甲基吡唑 (834mg, 8.68mmol) 和乙腈 (10mL) 在密封管中混合并在微波炉中在 200℃ 加热 50 分钟。加入水并且通过过滤收集沉淀物。粗产物通过快速色谱法纯化 (二氯甲烷/甲醇), 得到环己基-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺 (210mg, 19%), 为白色粉末。

[0405] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 312.192Da。计算值 312.19368Da, 偏差 -5.3ppm。

[0406] 实施例 8

[0407] (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

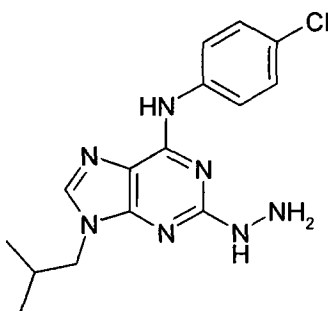
[0408]



[0409] 将 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺 (3.58g, 12.1mmol) 溶解于四氢呋喃 (50mL) 中。加入胍一水合物 (26mL, 536mmol) 并将反应混合物加热回流过夜。第二天加入水并且通过过滤收集得到的固体, 用水洗涤且干燥, 得到 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺 (3.16g, 90%), 为白色结晶化合物。

[0410] (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基)-胺

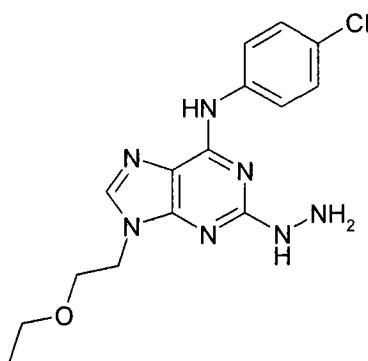
[0411]



[0412] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和胍一水合物制备。

[0413] (4-氯-苯基)-[9-(2-乙氧基-乙基)-2-胍基-9H-嘌呤-6-基]-胺

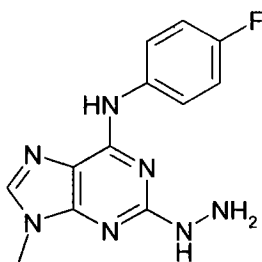
[0414]



[0415] 根据实施例 8 从 [2-氯-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺和胍一水合物制备。

[0416] (4-氟-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

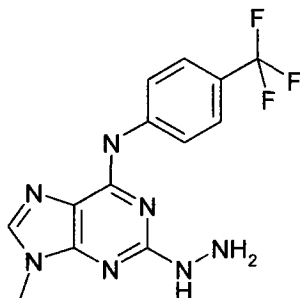
[0417]



[0418] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氟-苯基)-胺和胍一水合物制备。

[0419] (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-三氟甲基-苯基)-胺

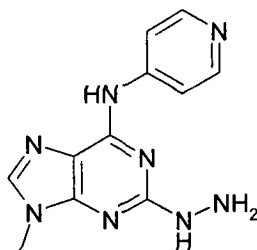
[0420]



[0421] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-三氟甲基-苯基)-胺和胍一水合物制备。

[0422] (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-吡啶-4-基-胺

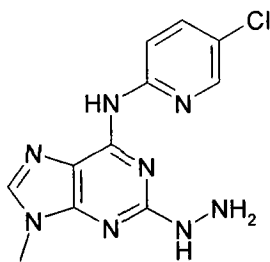
[0423]



[0424] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-吡啶-4-基-胺和胍一水合物制备。

[0425] (5-氯-吡啶-2-基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

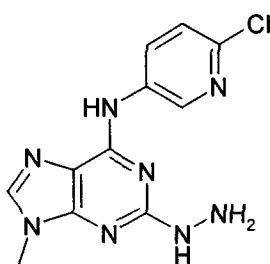
[0426]



[0427] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(5-氯-吡啶-2-基)-胺和胍一水合物制备。

[0428] (6-氯-吡啶-3-基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

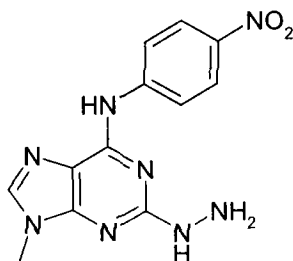
[0429]



[0430] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(6-氯-吡啶-3-基)-胺和胍一水合物制备。

[0431] (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-硝基-苯基)-胺

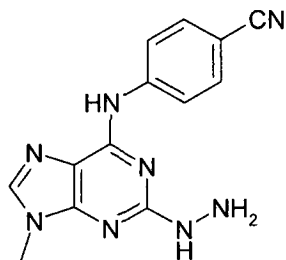
[0432]



[0433] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-硝基-苯基)-胺和胍一水合物制备。

[0434] 4-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基)-苄腈

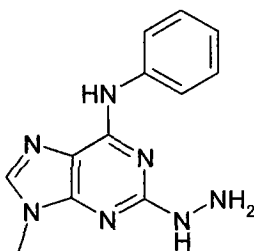
[0435]



[0436] 根据实施例 8 从 4-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基)-苄腈和胍一水合物制备。

[0437] (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯基-胺

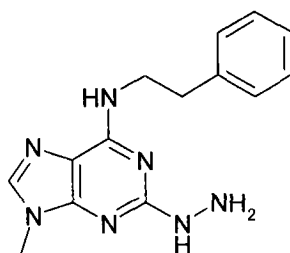
[0438]



[0439] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯基-胺和胍一水合物制备。

[0440] (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯乙基-胺

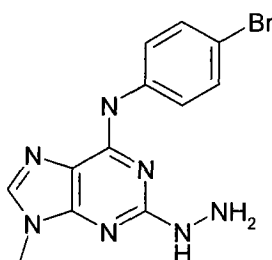
[0441]



[0442] 根据实施例 8 从 (2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯乙基-胺和胍一水合物制备。

[0443] (4-溴-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺

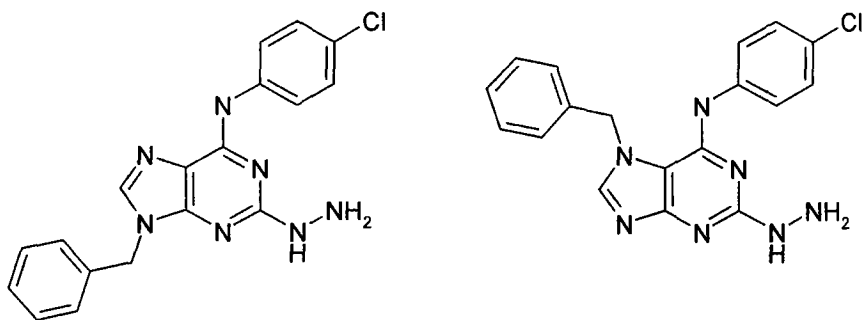
[0444]



[0445] 根据实施例 8 从 (4-溴-苯基)-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和胍一水合物制备。

[0446] (9-苄基-2-胍基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 (7-苄基-2-胍基-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺

[0447]



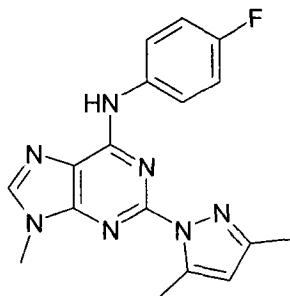
[0448] 根据实施例 8 从 (9-苄基-2-氯-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 (7-苄基-2-氯-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和胍一水合物的混合物制备 (9-苄基-2-胍

基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和(7-苄基-2-胍基-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺的混合物。

[0449] 实施例 9

[0450] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氟-苯基)-胺
(化合物 9.1)

[0451]

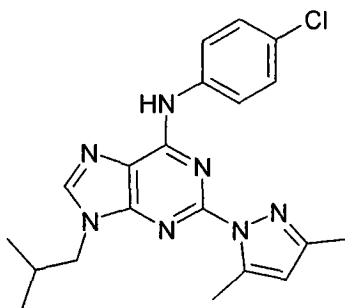


[0452] 将在乙醇 (25mL) 中的 (4-氟-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺 (900mg, 3.29mmol) 和 2,4-戊二酮 (0.47mL, 4.16mmol) 加热回流 20 分钟。加入水并通过过滤收集白色结晶化合物,用水洗涤且干燥,得到 [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氟-苯基)-胺 (1.1g, 100%)。

[0453] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 338.1526Da。计算值 338.152946Da, 偏差 -1ppm。

[0454] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.2)

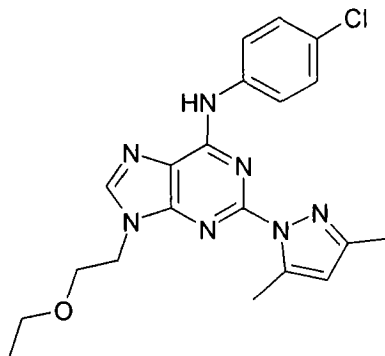
[0455]



[0456] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-异丁基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0457] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-乙氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.3)

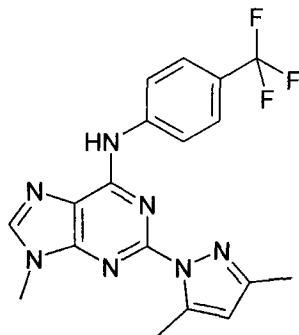
[0458]



[0459] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-[9-(2-乙氧基-乙基)-2-胍基-9H-嘌呤-6-基]-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0460] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-三氟甲基-苯基)-胺 (化合物 9.4)

[0461]

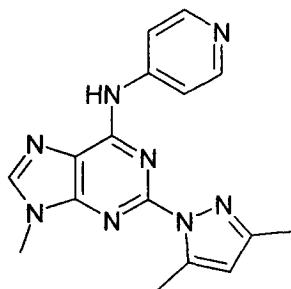


[0462] 根据实施例 9 从 (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-三氟甲基-苯基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0463] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 388.1517Da。计算值 388.149752Da, 偏差 5ppm。

[0464] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-吡啶-4-基-胺 (化合物 9.5)

[0465]

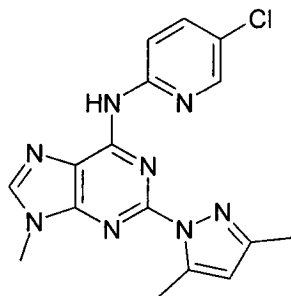


[0466] 根据实施例 9 从 (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-吡啶-4-基-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0467] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 321.1592Da。计算值 321.157617Da, 偏差 4.9ppm。

[0468] (5-氯-吡啶-2-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 9.6)

[0469]

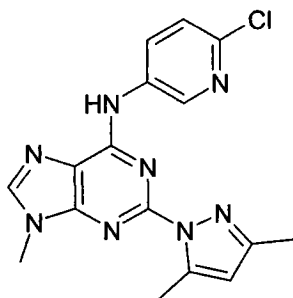


[0470] 根据实施例 9 从 (5-氯-吡啶-2-基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0471] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 355.1204Da。计算值 355.118645Da, 偏差 4.9ppm。

[0472] (6-氯-吡啶-3-基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 9.7)

[0473]

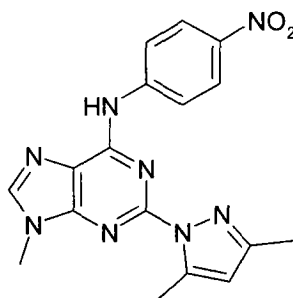


[0474] 根据实施例 9 从 (6-氯-吡啶-3-基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0475] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 355.1179Da。计算值 355.118645Da, 偏差 -2.1ppm。

[0476] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-硝基-苯基)-胺 (化合物 9.8)

[0477]

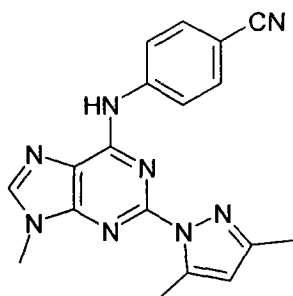


[0478] 根据实施例 9 从 (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-(4-硝基-苯基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0479] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 365.1461Da。计算值 365.147447Da, 偏差 -3.7ppm。

[0480] 4-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基]-苄腈 (化合物 9.9)

[0481]

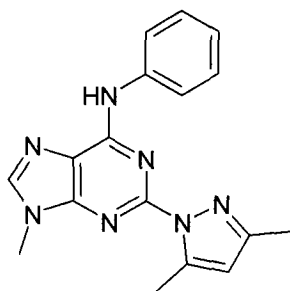


[0482] 根据实施例 9 从 4-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基氨基)-苄腈和 2,4-戊二酮制备。

[0483] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 345.1593Da。计算值 345.157617Da, 偏差 4.9ppm。

[0484] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺 (化合物 9.10)

[0485]

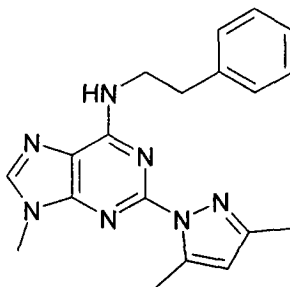


[0486] 根据实施例 9 从 (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯基-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0487] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 320.1629Da。计算值 320.162368Da, 偏差 1.7ppm。

[0488] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯乙基-胺 (化合物 9.11)

[0489]

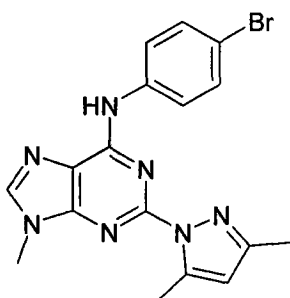


[0490] 根据实施例 9 从 (2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-苯乙基-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0491] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 348.1941Da。计算值 348.193668Da, 偏差 1.2ppm。

[0492] (4-溴-苯基)-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 9.12)

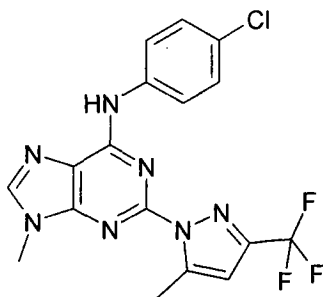
[0493]



[0494] 根据实施例 9 从 (4-溴-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 2,4-戊二酮制备。

[0495] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺 (化合物 9.13)

[0496]

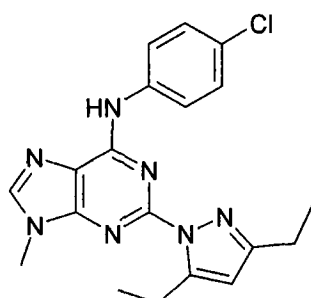


[0497] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 1,1,1-三氟-2,4-戊二酮制备。

[0498] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 408.0948Da。计算值 408.09513Da, 偏差 -0.8ppm

[0499] (4-氯-苯基)-[2-(3,5-二乙基-吡啶-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.14)

[0500]

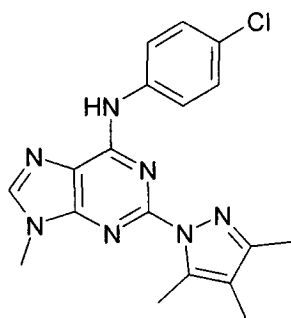


[0501] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 3,5-庚二酮制备。

[0502] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 382.1542Da。计算值 382.154696Da, 偏差 -1.3ppm。

[0503] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(3,4,5-三甲基-吡啶-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.15)

[0504]

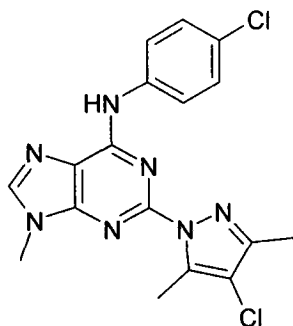


[0505] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 3-甲基-2,4-戊二酮制备。

[0506] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 368.1389Da。计算值 368.139046Da, 偏差 -0.4ppm。

[0507] [2-(4-氯-3,5-二甲基-吡啶-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺 (化合物 9.16)

[0508]

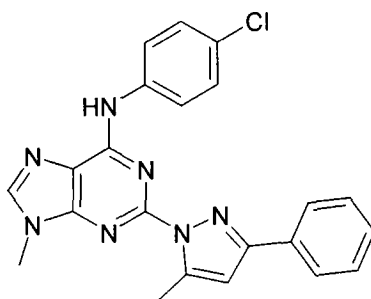


[0509] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 3-氯乙酰基丙酮制备。

[0510] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 388.0852Da。计算值 388.084424Da, 偏差 2ppm。

[0511] (4-氯-苯基)-[9-甲基-2-(5-甲基-3-苯基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.17)

[0512]

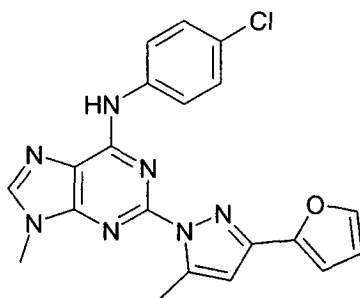


[0513] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和苯甲酰基丙酮制备。

[0514] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 416.1393Da。计算值 416.139046Da, 偏差 0.6ppm。

[0515] (4-氯-苯基)-[2-(3-呋喃-2-基-5-甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-胺
(化合物 9.18)

[0516]

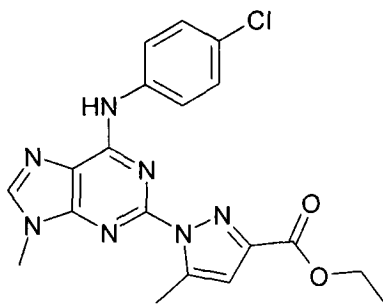


[0517] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和 1-(2-呋喃基)-1,3-丁二酮制备。

[0518] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 406.1169Da。计算值 406.118311Da, 偏差 -3.5ppm。

[0519] 1-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙基酯
(化合物 9.19)

[0520]

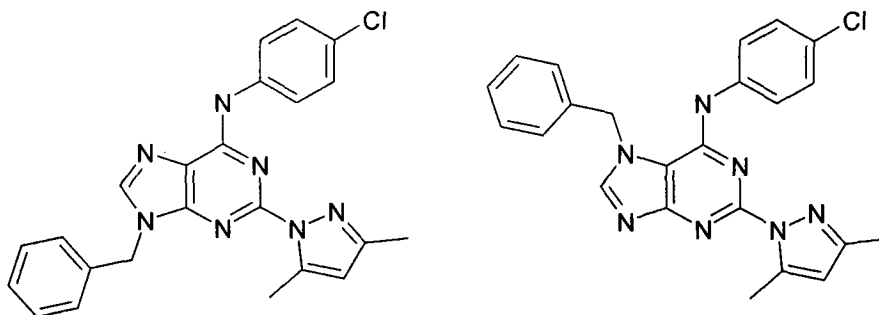


[0521] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和乙酰丙酮酸乙酯制备。

[0522] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 412.1308Da。计算值 412.12876Da, 偏差 4.7ppm。

[0523] [9-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺
和 [7-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺

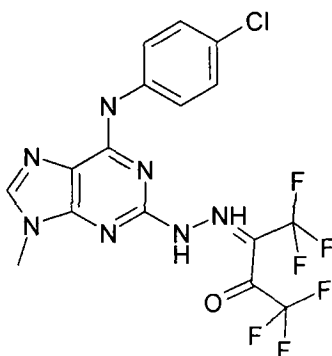
[0524]



[0525] 根据实施例 9 从 (9-苄基-2-胍基-9H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 (7-苄基-2-胍基-7H-嘌呤-6-基)-(4-氯-苯基)-胺和 2,4-戊二酮的混合物制备 [9-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺和 [7-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺的混合物。

[0526] 3-[[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-胍叉基]-1,1,1,4,4,4-六氟-丁烷-2-酮

[0527]

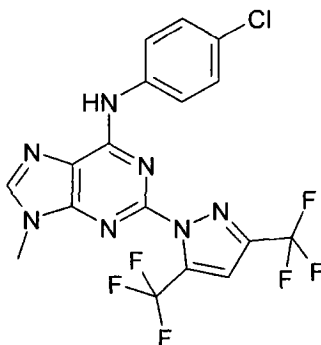


[0528] 根据实施例 9 从 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺和六氟乙酰基丙酮制备。

[0529] 实施例 10

[0530] [2-(3,5-双-三氟甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺 (化合物 10.1)

[0531]



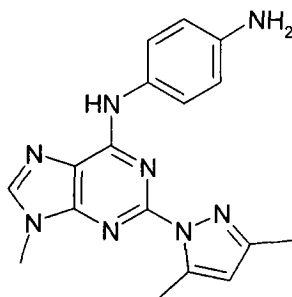
[0532] 将小块的钠 (200mg 8.7mmol) 加入到甲醇 (40mL) 中并且搅拌 30 分钟。加入 3-{[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-胍叉基}-1,1,1,4,4,4-六氟-丁烷-2-酮 (1.3g, 2.7mmol) 并将反应混合物加热回流过夜。在冷却时,有白色固体沉淀出来。通过过滤收集晶体,并从甲醇重结晶,得到 [2-(3,5-双-三氟甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺 (460mg, 37%), 为白色晶体。

[0533] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 462.0668Da。计算值 462.066864Da, 偏差 -0.1ppm。

[0534] 实施例 11

[0535] N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯-1,4-二胺 (化合物 11.1)

[0536]



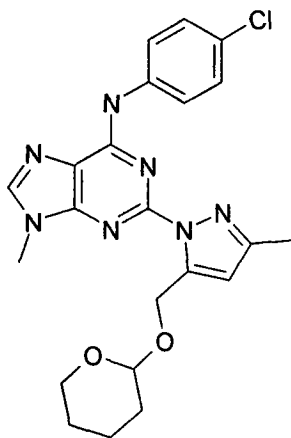
[0537] 将 [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-(4-硝基-苯基)-胺 (2.89g, 7.93mmol) 溶解于甲醇 (50mL) 和二氯甲烷 (50mL)。加入炭载钯 (5%, 600mg) 并将反应混合物在氢气气氛下搅拌 24 小时。过滤通过硅藻土,随后真空浓缩,得到 N-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基]-苯-1,4-二胺 (2.6g, 98%), 为黄色泡沫状物。

[0538] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 335.1733Da。计算值 335.173267Da, 偏差 0.1ppm

[0539] 实施例 12

[0540] (4-氯-苯基)-{9-甲基-2-[3-甲基-5-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-吡唑-1-基]-9H-嘌呤-6-基}-胺

[0541]



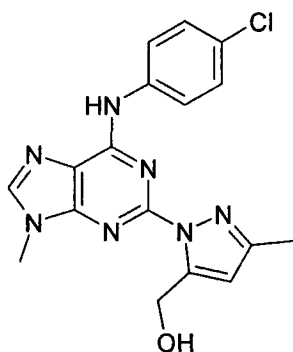
[0542] 在氮气气氛下将四氢-2-(2-丙炔基氧基)-2H-吡喃 (636mL, 4.52mmol) 溶解于无水四氢呋喃 (20mL) 并且冷却到 -78℃。滴加正丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 2.03mL, 5.06mmol) 滴加。滴加溶解于四氢呋喃 (5mL) 的氯化锌 (629mg, 4.51mmol) 并使反应混合物回温到 0℃。加入乙酰氯 (0.35mL, 4.93mmol), 随后加热到 40℃, 保持 45 分钟。反应用饱和氯化铵水溶液猝灭。加入乙酸乙酯并且分液。有机相用饱和氯化铵水溶液 (2x) 和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤且真空干燥, 得到 4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丁-3-炔-2-酮, 为粗产物。

[0543] 将 4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丁-3-炔-2-酮 (824mg, 4.5mmol) 和 (4-氯-苯基)-(2-胍基-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)-胺 (1.5g, 5.2mmol) 溶解于乙醇 (30mL) 并且加热回流 24 小时。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过快速色谱法纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 / 氨), 得到 (4-氯-苯基)-{9-甲基-2-[3-甲基-5-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-吡唑-1-基]-9H-嘌呤-6-基}-胺 (240mg, 12%), 为黄色泡沫状物。

[0544] 实施例 13

[0545] {2-[6-(4-氯-苯基氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-2H-吡唑-3-基}-甲醇 (化合物 13.1)

[0546]

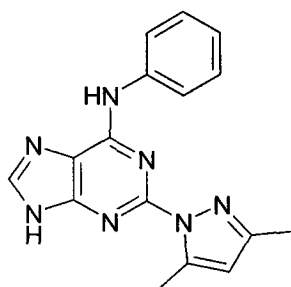


[0547] 将 (4-氯-苯基)-{9-甲基-2-[3-甲基-5-(四氢-吡喃-2-基氧基甲基)-吡唑-1-基]-9H-嘌呤-6-基}-胺 (240mg, 0.53mmol) 溶解于甲醇 (30mL)。加入对甲苯磺酸一水合物 (90mg, 0.48mmol) 并将反应混合物加热回流 24 小时。在冷却时, 形成白色结晶化合物。将晶体与碳酸钾 (2M) 搅拌, 过滤收集, 用水洗涤并且干燥, 得到 {2-[6-(4-氯-苯基-氨基)-9-甲基-9H-嘌呤-2-基]-5-甲基-2H-吡唑-3-基}-甲醇 (60mg, 31%)。

[0548] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 370.1176Da。计算值 370.118311Da, 偏差 -1.9ppm

[0549] 实施例 14

[0550] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺(化合物 14.1)
 [0551]



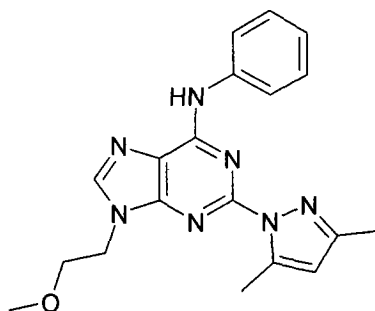
[0552] 将氨 (75mL) 冷凝在装备有机械搅拌器并在丙酮干冰浴上冷却的反应烧瓶中。加入 [9-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺和 [7-苄基-2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-7H-嘌呤-6-基]-(4-氯-苯基)-胺的混合物 (1.5g, 3.49mmol)。在剧烈搅拌下,加入小块的钠 (2 当量)。在加入完成之后,反应混合物变为深蓝色。将混合物搅拌 2 分钟,随后小心地加入氯化铵。使反应混合物回温到室温。加入水和少量的浓盐酸。通过过滤收集得到的固体,用水和乙醚洗涤,得到 [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺 (590mg, 50%), 为白色固体。

[0553] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 306.1478Da。计算值 306.146718Da, 偏差 3.5ppm。

[0554] 实施例 15

[0555] [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺(化合物 15.1)

[0556]



[0557] [将 2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺 (300mg, 0.88mmol)、2-溴乙基甲基醚 (0.12mL, 1.32mmol)、碳酸钾 (121mg, 0.88mmol) 和乙腈混合并且在微波炉中在 120℃ 加热 40 分钟。加入水,产生白色沉淀物。粗产物通过制备性 LCMS 纯化,得到 [2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-9-(2-甲氧基-乙基)-9H-嘌呤-6-基]-苯基-胺 (27mg, 9%), 为白色结晶化合物。

[0558] LC-ESI-HRMS 的 $[M+H]^+$ 显示 364.1899Da。计算值 364.188583Da, 偏差 3.6ppm。

[0559] 实施例 16

[0560] 生物活性

[0561] 以下的实施例证明本发明化合物的生物活性。使用如例如 W02006/100212 中所述的表达 hSK 3 通道的 HEK293 组织培养细胞,在经典的贴片-夹具方案中使用贴片-夹具技术的全细胞配置记录通过低传导性 Ca^{2+} -活化 K^+ 通道 (SK 通道, 亚型 3) 的离子电流。

[0562] 测定的 SC_{100} 值定义为使基线电流增加 100% 所需的刺激浓度 (Stimulating

Concentration)。以下 SC_{100} 值是本发明化合物的 SK3 活化性能的指示。

[0563]

化合物	SC_{100} (μ M)
6.1	0.02
6.4	0.01
9.1	0.05
9.7	0.4
9.8	0.2
9.11	0.2
9.14	0.6
9.16	0.02
9.18	1.0
13.1	0.2
14.1	0.2
15.1	0.4