

咪唑啉酮衍生物及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及通式(I)所示的咪唑啉酮衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其药物组合物以及其作为 DNA-PK 抑制剂用途。

背景技术

DNA 依赖的蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase, DNAPK) 是由 Ku70/Ku80 异二聚体和 DNA 依赖的蛋白激酶催化亚基 (DNA-PKcs) 构成的 DNA-PK 酶复合物。该酶复合物需要在 DNA 参与下才能被激活发挥出相应的功能(George et al., 2019)。作为一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, DNA-PK 属于 PIKK (phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase) 家族成员, 它不仅在修复细胞内 DNA 双链断裂 (double-strand breaks; DSBs) 和细胞 DNA 重组或抗体 DNA 重排 (V(D)J 重组) 过程中具有重要作用, 还参与与染色体修饰、转录调节、端粒维持等生理过程。

在正常生理过程中, 多种因素可能导致 DNA 发生 DSBs: 如体细胞 DNA 重组过程中 DSBs 常常作为中间产物出现, 这一生理过程对所有脊椎动物的功能性免疫系统的形成十分重要; DNA 复制中复制叉遇到受损的碱基, 也可能造成单链或双链断裂; DNA 也可能因为正常代谢过程中活性氧 (reactive oxygen species; ROS) 的攻击而产生 DSBs (Cannan & Pederson, 2016)。此外, 还有多种外源性因素也可能导致 DSBs, 如电离辐射 (Ionizing radiation, IR) 和化疗试剂 (如拓扑异构酶 II 抑制剂) 等 (George et al., 2019)。如果 DSBs 未被修复或者错误地修复, 将会产生突变和/或染色体畸变, 最终导致细胞死亡。为了应对 DSBs 带来的危害, 真核细胞已进化出多种机制来修复受损的 DNA 以维持细胞的活力和基因组的稳定性。在真核细胞中, 最主要的 DNA 修复方式是非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ)。这种直接将断裂 DNA 连接起来的方式并不需要有同源 DNA 片段参与, 可以发生在细胞周期的任何阶段。NHEJ 是由 DNA-PK 介导的需要多种蛋白与信号通路共同参与的动态过程, 基本过程如下: (1) Ku70/Ku80 异二聚体识别并结合至双链 DNA 断裂末端; (2) 募集 DNA-PKcs、XRCC4-DNA 连接酶 IV 复合体等蛋白至 DNA 断裂双链的两侧; (3) DNA-PKcs 自身磷酸化, 激活自身的激酶活性; (4) DNA-PKcs 作为粘合剂连接断裂 DNA 的两端, 防止核酸外切酶对 DNA 的降解作用; (5) 对 DNA 进行加工以移除断裂处的不可连接末端或其他损伤形式; (6) XRCC4-DNA 连接酶 IV 复合体修复 DNA 末端 (某些情况下, 在连接之前可能还需要 DNA 聚合酶来合成新的末端)。当 DNA-PKcs 发生磷酸化后, 可诱导蛋白构象发生改变, 调节 NHEJ 过程中多种蛋白的活性 (如 Artemis、Ku70、Ku80、DNA ligase), 这对 DNA 修复过程至关重要。因此, 磷酸化的 DNA-PKcs (pDNA-PKcs) 常常作为细胞 DSBs 的标志物。

已有研究表明, DNA-PK 活性与多种肿瘤的发生发展有关: 如黑色素瘤中的 DNA-PKcs 可以促进血管再生和肿瘤的转移; 多发性骨髓瘤中的 DNA-PKcs 表达量显著上调; 放疗耐受的甲状腺肿瘤中的 Ku 蛋白的含量明显增加 (Ihara, Ashizawa, Shichijo, & Kudo, 2019)。因此, 可以考虑将 DNA-PK 抑制剂与引起 DNA 损伤的抗肿瘤疗法 (如 IR、化疗试剂等) 联用来提高效果。DNA-PK 抑制剂的使用在一定程度上会干扰正常细胞的 DNA 修复功能, 然而正常细胞体内还存在多种 DNA 修复途径作为补充, 而肿瘤细胞面临强大的 DNA 复制压力且缺乏有效的 DNA 修复方式。通过抑制肿瘤细胞 DNA-PK 的活性能够提高其他抗肿瘤药物对肿瘤细胞的杀伤效果。如 NU7441 能显著增强引起 DNA 损伤的化疗药物对乳腺癌、非小细胞肺癌的效力, 也能提高结直肠癌对 IR 和化疗的敏感性。

经多年研究, 目前已经发现了多个 DNA-PK 抑制剂。最早发现具有 DNA-PK 激酶

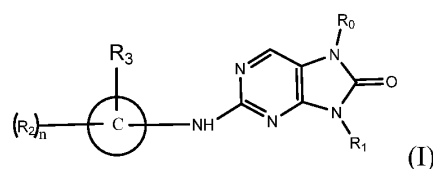
抑制活性的化合物是一种真菌代谢产物——Wortmannin, IC₅₀(DNA-PK)约 15nM, 该化合物同时在 p53 蛋白的乙酰化和磷酸化过程中也发挥着重要作用(Sarkaria et al., 1998); 之后报道的槲皮素衍生物 LY294002 也具有 DNA-PK 抑制活性(Maira, Stauffer, Schnell, & Garcia-Echeverria, 2009); 后来基于 LY294002 结构又研发了 NU7026、NU7441 等新一代 DNA-PK 抑制剂。虽然已经证实了这些化合物对肿瘤细胞有着良好的杀伤效果, 但它们存在高毒性、选择性差等问题而无法进入临床开发(Maira et al., 2009)。还曾报道过其他 DNA-PK 抑制剂, 如 OK1035、SU11752、PP121、KU-0060648 等小分子化合物, 但这些化合物同样存在对 DNA-PK 特异性较低等缺陷(George et al., 2019)。所以, 目前仍然需要开发高活性、高特异性、低毒性的 DNA-PK 抑制剂, 以更好满足临床需求。

发明内容

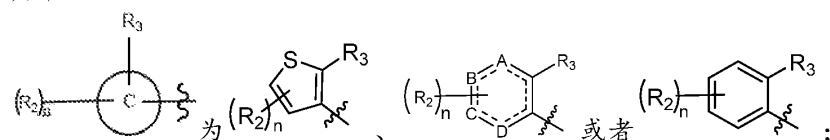
本申请的一个或多个实施方式提供新的咪唑啉酮衍生物, 或者其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药, 其药物组合物以及其作为 DNA-PK 抑制剂的用途。

本申请的一个或多个实施方式的化合物对 DNA-PK 具有高抑制活性且高选择性, 能够作为化疗和放疗增敏剂预防和/或治疗癌症, 改善疗效, 同时降低毒副作用。

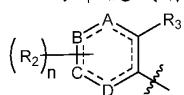
本申请的一个或多个实施方式提供通式(I)的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶:



其中:

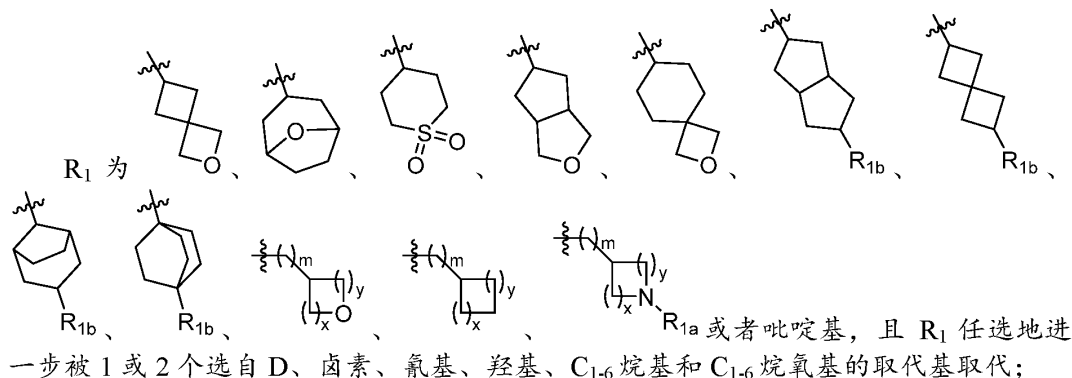


== 为单键或者双键;



中的 A、B、C、D 各自独立地为 C 或者 N, 且 A、B、C、D 中至少一个为 N;

R₀ 为 H、C₁₋₆ 烷基或者环丙基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氰的取代基取代;



R_{1a} 为 H 或者 C_{1-6} 烷基;

R_{1b} 为 H、OH、氰基或者羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

R_2 为 H、氰基、=O、羧基、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 个或者多个选自卤素和氰的取代基取代;

R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自 OH、D、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

或者, R_{2a} 和 R_{2b} 与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环基, 所述 5 至 6 元杂环基含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述 5 至 6 元杂环基任选地进一步被 1 个或者多个选自 C_{1-6} 烷基、OH 和卤素的取代基取代;

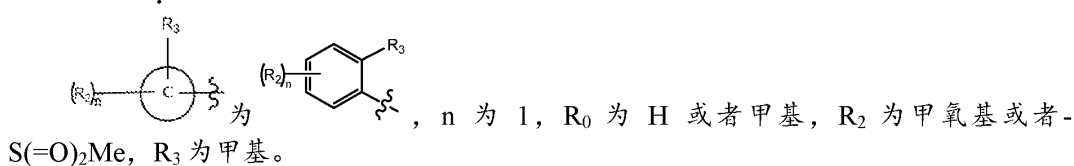
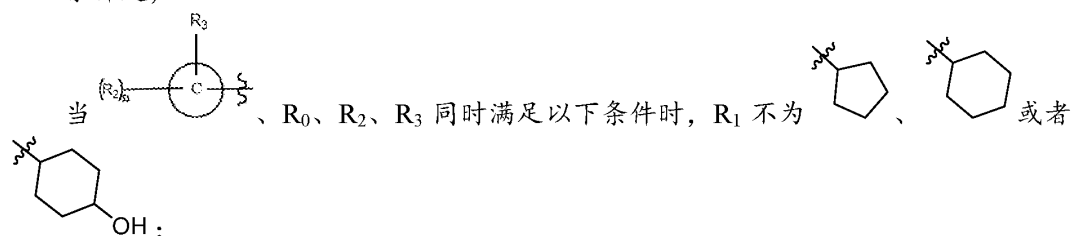
R_3 为卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 至 3 个选自 D 和卤素的取代基取代;

m 为 0 或者 1;

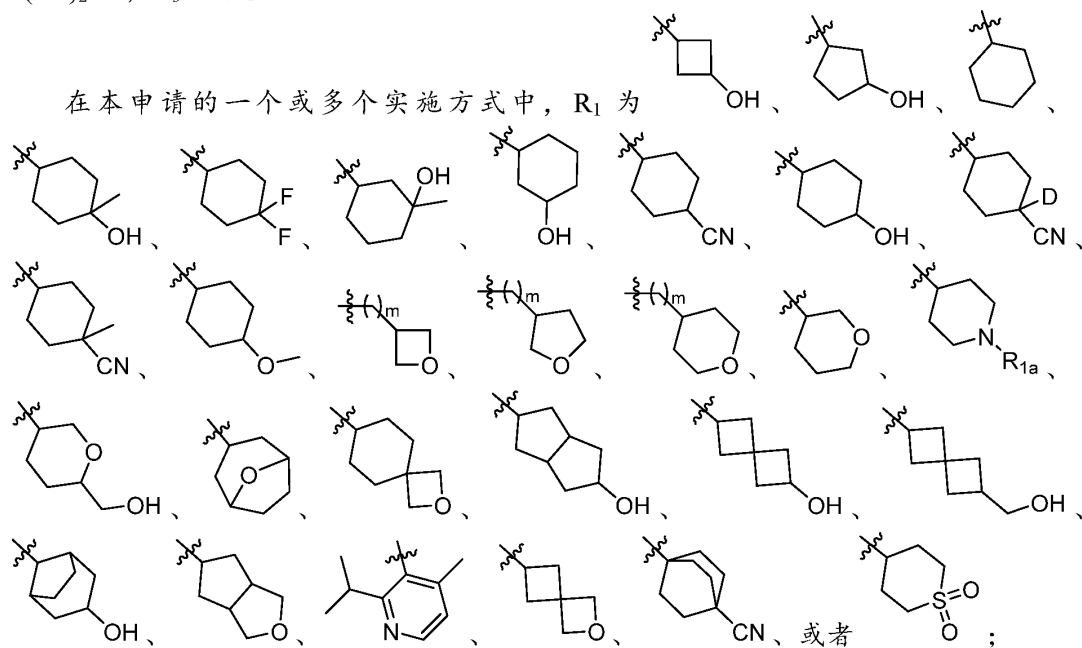
n 为 0、1 或者 2;

x 和 y 各自独立为 1、2 或者 3;

条件是,



在本申请的一个或多个实施方式中, R_1 为



R_{1a} 为 H 或者 C_{1-6} 烷基;

R_2 为 H、氟基、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；所述 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 个或者多个选自卤素和氟的取代基取代；

R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自 OH、D 或者卤素的取代基取代；

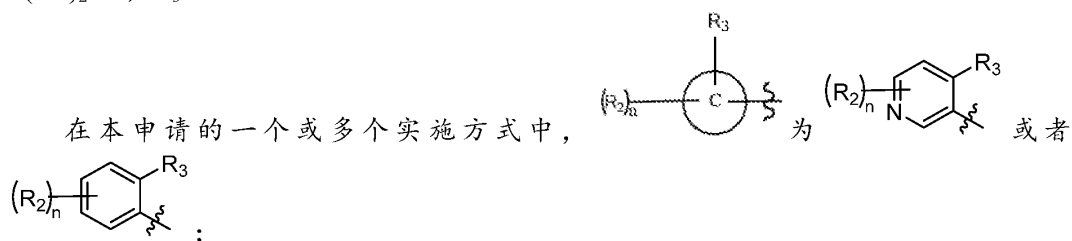
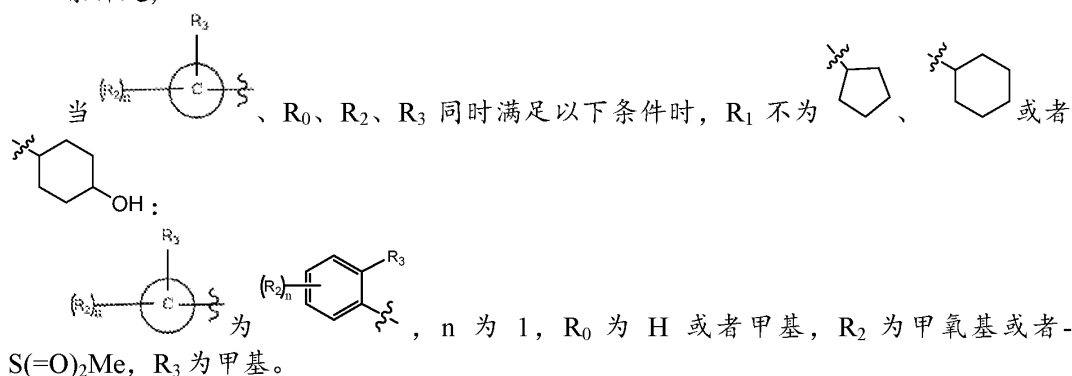
或者， R_{2a} 和 R_{2b} 与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环基，所述 5 至 6 元杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子，所述杂环基任选地进一步被 1 个或者多个选自 OH 和卤素的取代基取代；

R_3 为卤素或者 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 至 3 个选自 D 和卤素的取代基取代；

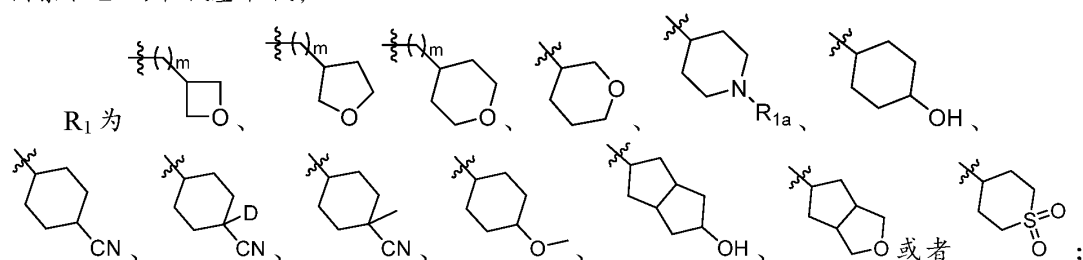
m 为 0 或者 1；

n 为 0、1 或者 2；

条件是，



R_0 为 H、 C_{1-4} 烷基或者环丙基，所述 C_{1-4} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和 D 的取代基取代；



R_{1a} 为 H、 C_{1-6} 烷基或者 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

R_2 为 H、氟基、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；所述 $-C(=O)O$ 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 个或者多个选自卤素和氟的取代基取代；

R_{2a} 和 R_{2b} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自 OH、D 和卤素的取代基取代；

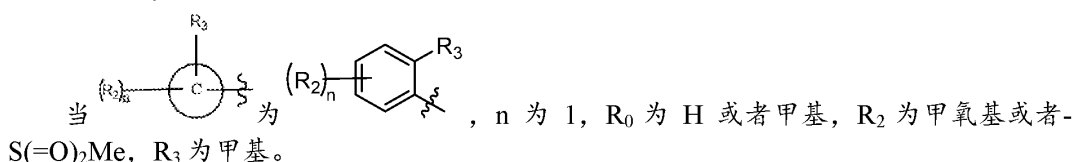
或者, R_{2a} 和 R_{2b} 与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环基, 所述 5 至 6 元杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述 5 至 6 元杂环基还任选地进一步被 1 个或者多个选自 OH 和卤素的取代基取代;

R_3 为卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 至 3 个选自 D 和卤素的取代基取代;

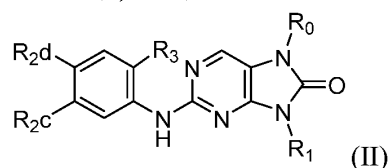
m 为 0 或者 1;

n 为 0、1 或者 2;

条件是,

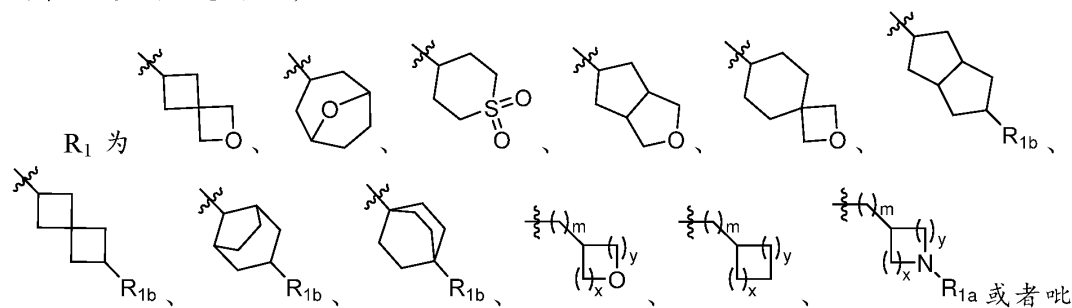


在本申请的一个或多个实施方式中, 本申请的化合物为通式(II)的化合物:



其中:

R_0 为 H、 C_{1-6} 烷基或者环丙基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氘的取代基取代;



或者, R_{2a} 和 R_{2b} 与其相连的原子一起形成 5 至 6 元杂环基, 所述 5 至 6 元杂环基含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述 5 至 6 元杂环基任选地进一步被 1 个或者多个选自 C_{1-6} 烷基、OH 和卤素的取代基取代;

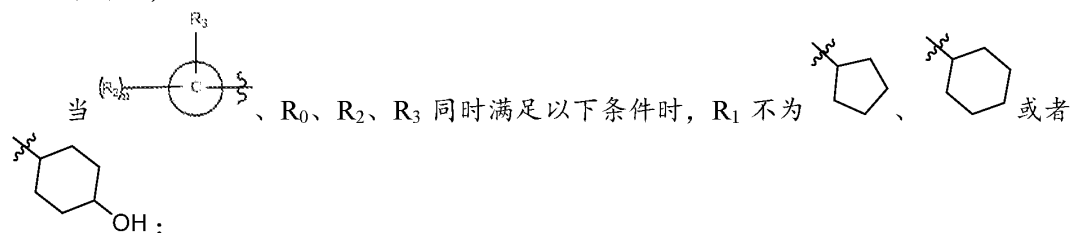
R_3 为卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 至 3 个选自 D 和卤素的取代基取代;

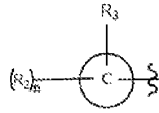
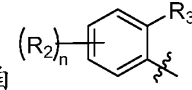
m 为 0 或者 1;

n 为 0、1 或者 2;

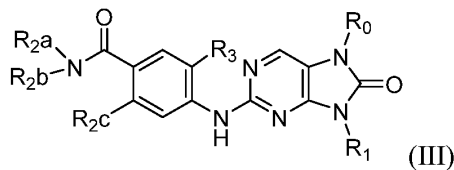
x 和 y 各自独立为 1、2 或者 3;

条件是,



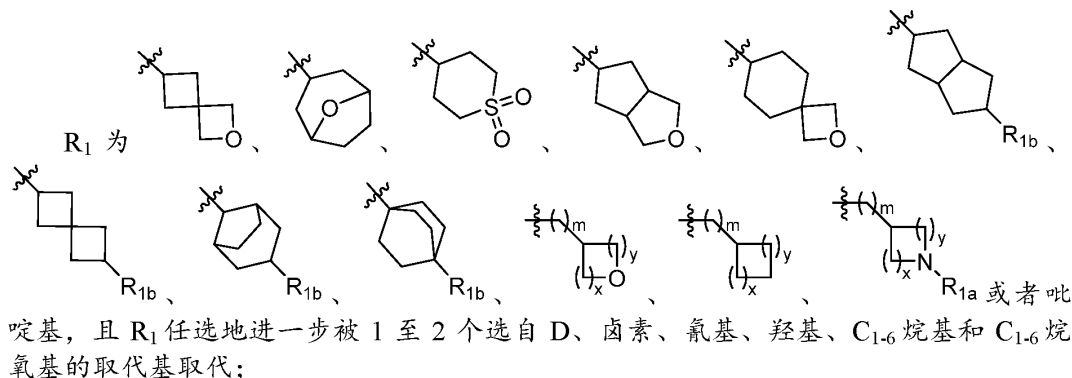
 选自 , n 为 1, R_0 为 H 或者甲基, R_2 为甲氧基或者 $S(=O)_2Me$, R_3 为甲基。

在本申请的一个或多个实施方式中, 本申请的化合物为通式(III)的化合物:



其中,

R_0 为 H、 C_{1-6} 烷基或者环丙基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氘的取代基取代;



R_{2c} 为 H、氰基、卤素或者 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷氧基任选地被 1 个或者多个氘取代;

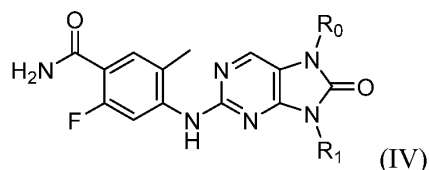
R_3 为卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 至 3 个选自 D 和者卤素的取代基取代;

m 为 0 或者 1;

n 为 0、1 或者 2;

x 和 y 各自独立地为 1、2 或者 3。

本申请的一个或多个实施方式提供通式(IV)的化合物, 或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶:

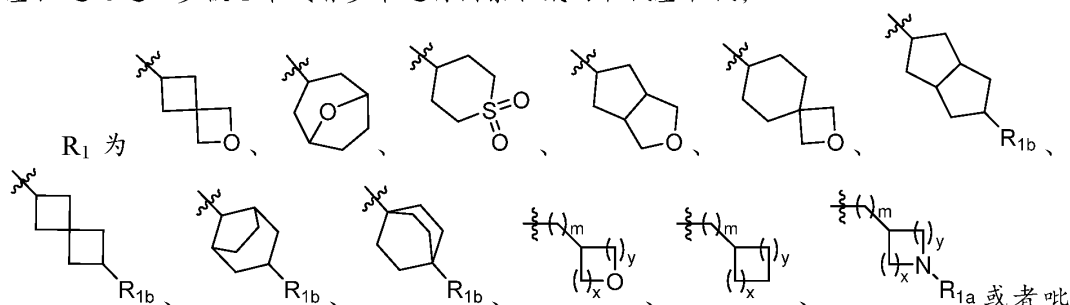


其中:

R_0 为 H、 C_{1-6} 烷基或者环丙基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氘的取代基取代;

R_1 为 $-(CH)_m$ -4 至 7 元碳环基、 $-(CH)_m$ -4 至 7 元杂环基、 $-(CH)_m$ -8 至 12 元桥环、 $-(CH)_m$ -7 至 12 元螺环, 所述 $-(CH)_m$ -4 至 7 元碳环基、 $-(CH)_m$ -4 至 7 元杂环基、 $-(CH)_m$ -8 至 12 元桥环或者 $-(CH)_m$ -7 至 12 元螺环任选地进一步被 1 个或者多个选自羟基、氰基、卤素、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和羟基取代的 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

在本申请的一个或多个实施方式中, R_0 为 H、 C_{1-6} 烷基或者环丙基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氘的取代基取代;



吡啶基, 且 R_1 任选地进一步被 1 至 2 个选自 D、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

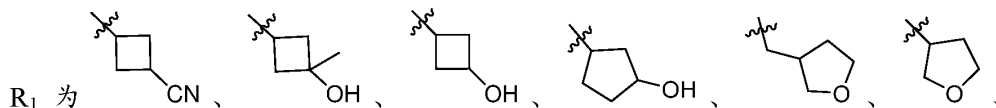
R_{1a} 为 H 或者 C_{1-6} 烷基;

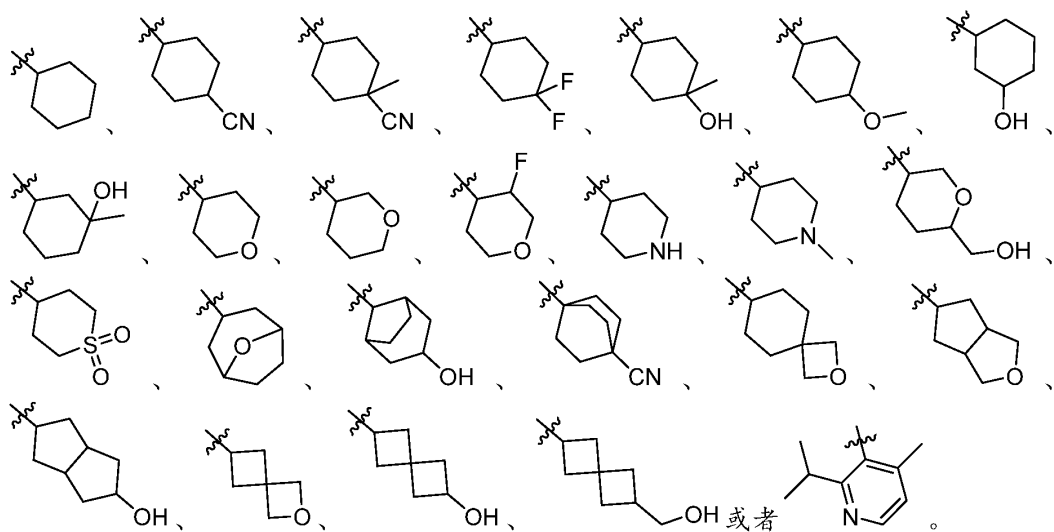
R_{1b} 为 H、OH、氰基或者羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

m 为 0 或者 1;

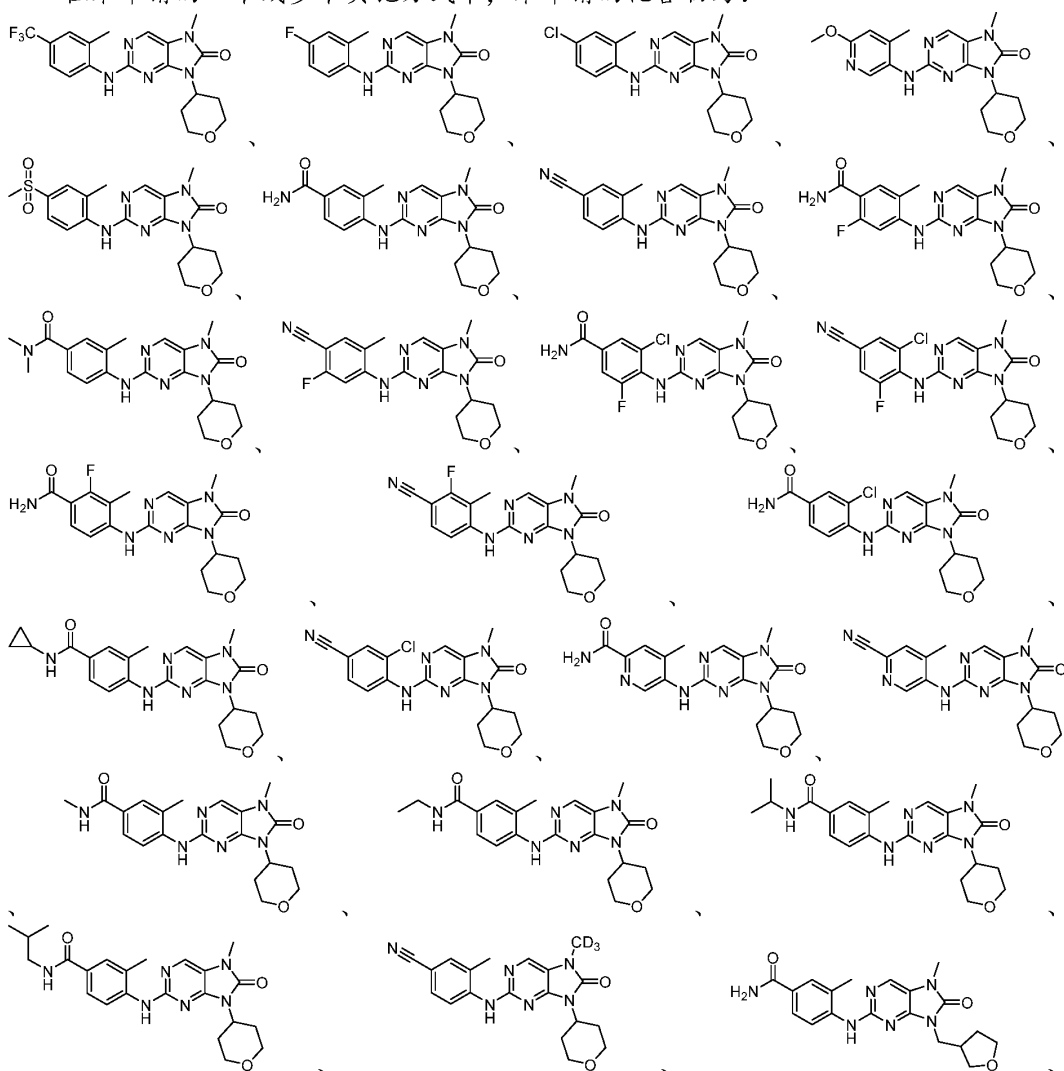
x 和 y 各自独立为 1、2 或者 3。

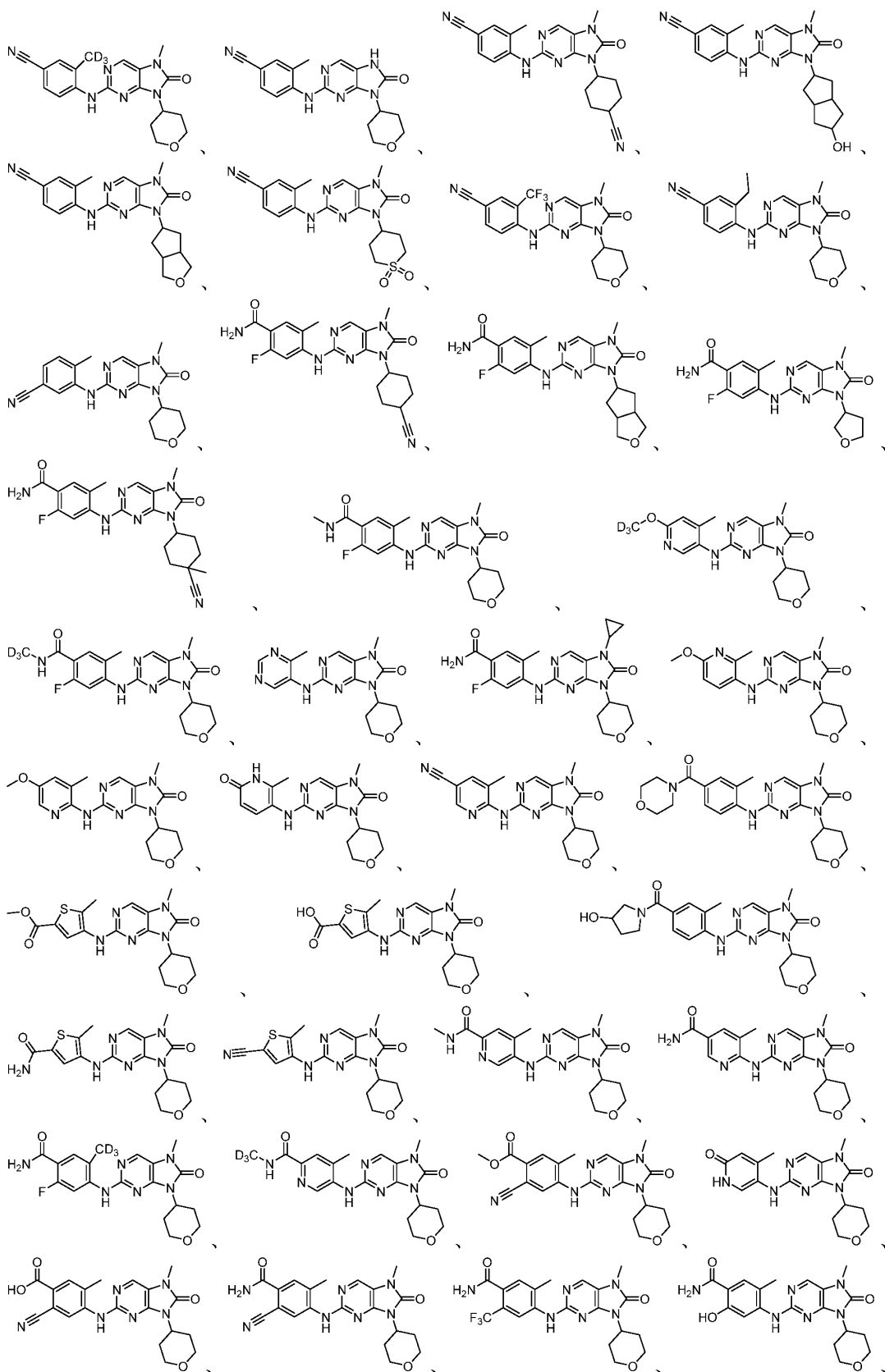
在本申请的一个或多个实施方式中, R_0 为 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选地进一步被 1 个或者多个选自卤素和氘的取代基取代;

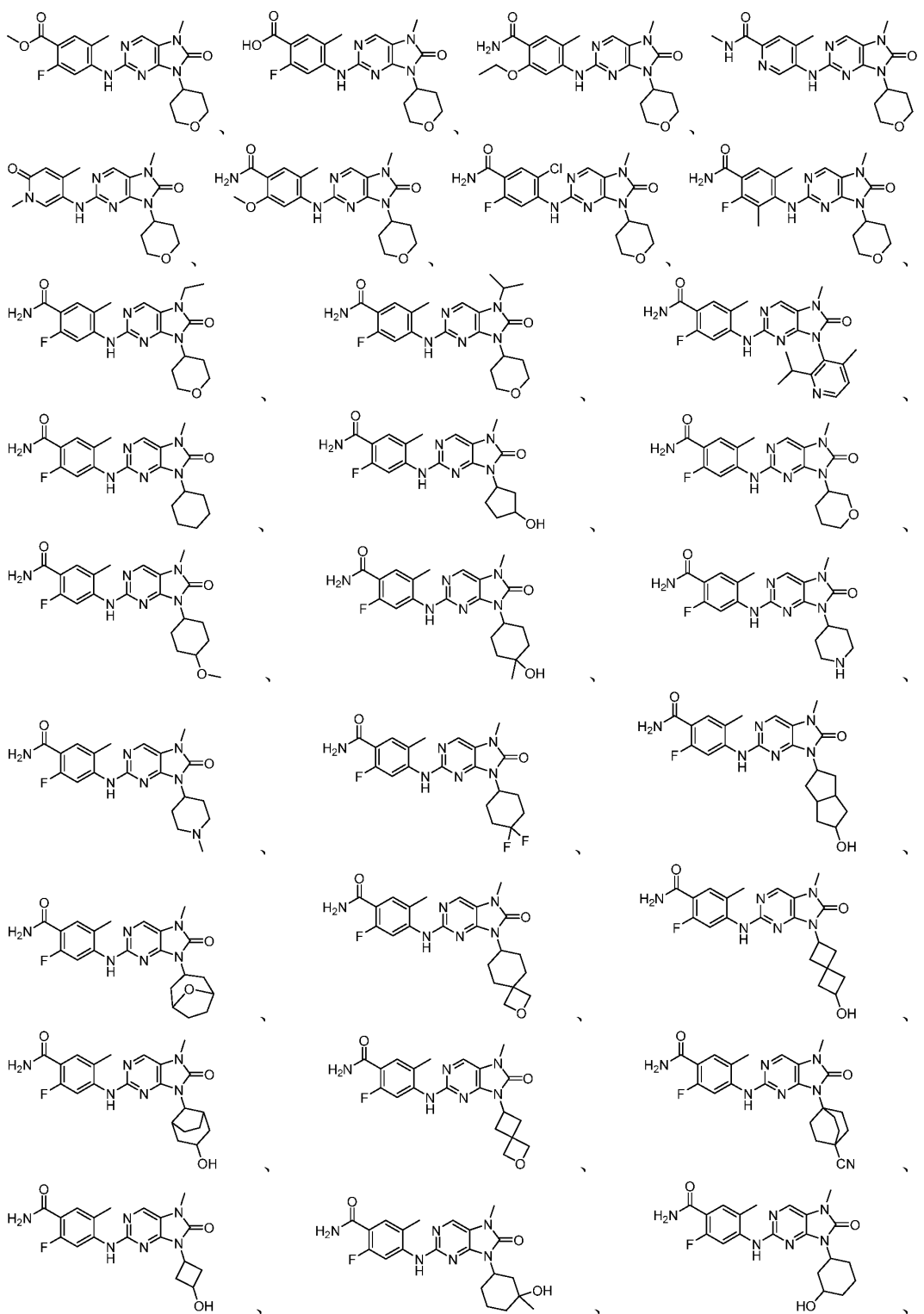


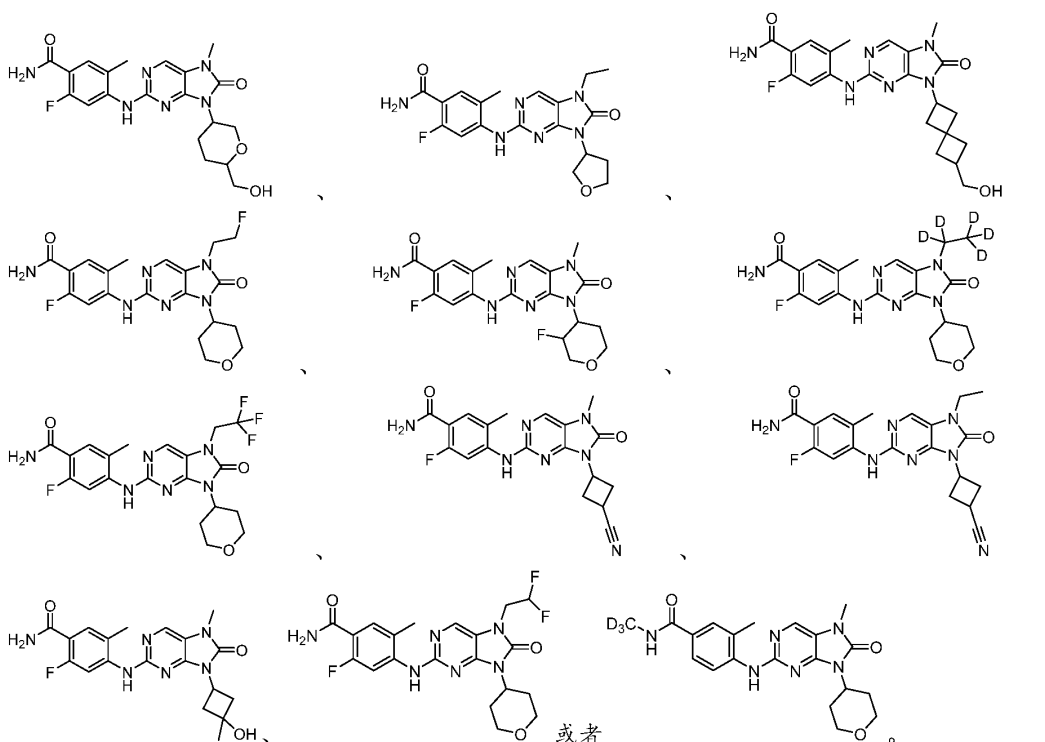


在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的化合物为：









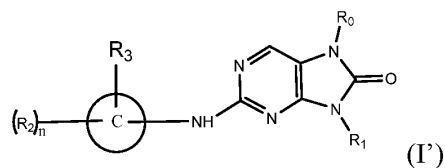
本申请的一个或多个实施方式提供药物组合物，所述药物组合物包含：

- (1) 本申请的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或前药或者本申请的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

在本申请的一个或多个实施方式中，所述用于治疗癌症的药物为 DNA-PK 抑制剂。

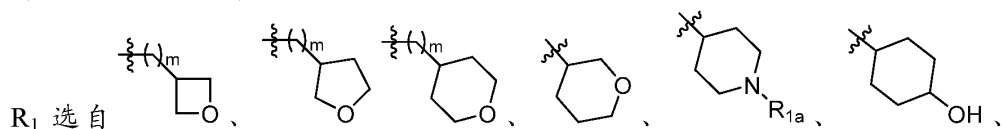
本申请的一个或多个实施方式提供(I')所示的化合物，或者其立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶：

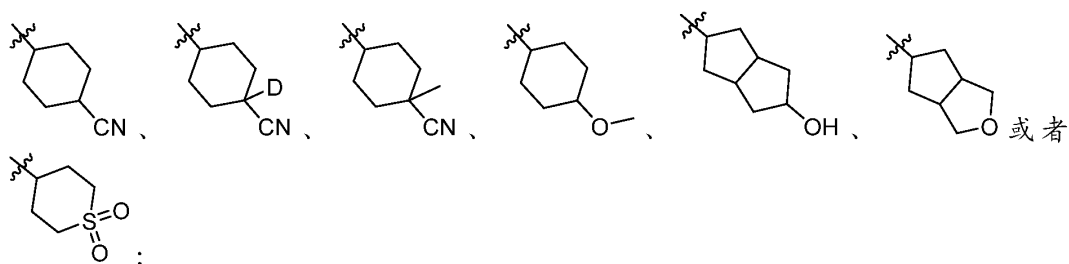


其中：

C 选自苯基或者 6 元单环杂环基，所述的杂环基可以含有 1 至 3 个选自 N 的杂原子；

R₀ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或者环丙基，所述的烷基任选进一步被 1 个或者多个选自卤素或者氘的取代基取代；





R_{1a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

R_2 选自氰基、羧基、 $-NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；所述的烷基或者烷氧基任选被 1 个或者多个选自卤素或者氘取代；

R_{2a} 、 R_{2b} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、D、卤素、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代；

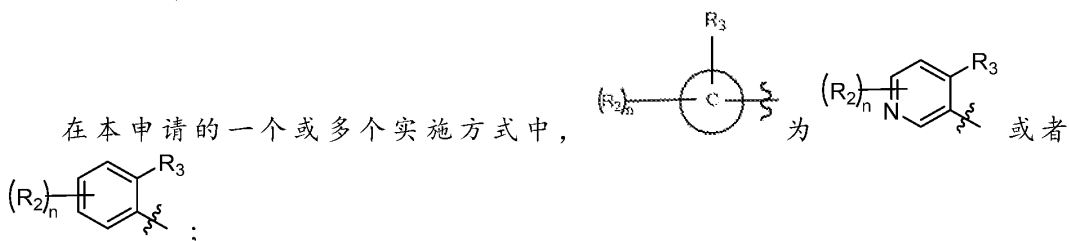
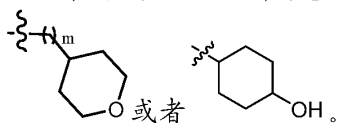
R_{2a} 和 R_{2b} 可与其相连的原子形成 5 至 6 元的杂环，所述杂环可以含有 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的杂环还可以进一步被 1 个或者多个 C_{1-6} 烷基、OH 或者卤素的取代基取代；

R_3 选自卤素或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 D 或者卤素的取代基取代；

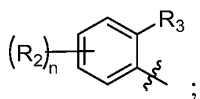
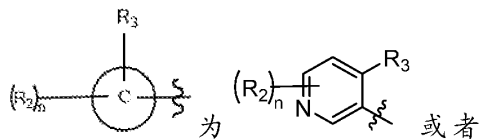
选自 0、1；

n 选自 0、1 或者 2；

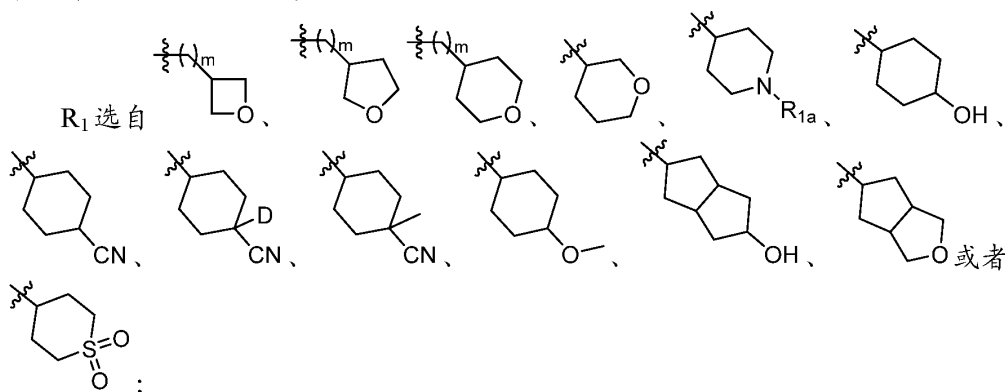
条件是，C 选自苯基或者 6 元单环杂环基，同时 R_0 选自 H 时， R_1 不能为



在本申请的一个或多个实施方式中，



R_0 选自 H、 C_{1-4} 烷基或者环丙基，所述的烷基任选进一步被 1 个或者多个选自卤素或者 D 的取代基取代；



R_{1a} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 $-C(=O)C_{1-6}$ 烷基；

R_2 选自氰基、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；所述的烷基或者烷氧基任选被 1 个或者多个选自卤素或者氘取代；

R_{2a} 、 R_{2b} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、D 或者卤素的取代基所取代；

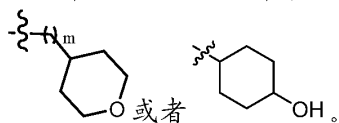
R_{2a} 和 R_{2b} 可与其相连的原子形成 5 至 6 元的杂环，所述杂环可以含有 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的杂环还可以进一步被 1 个或者多个 OH 或者卤素的取代基所取代；

R_3 选自卤素或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代；

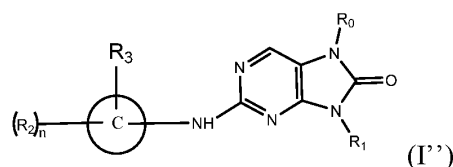
m 选自 0 或者 1；

n 选自 0、1 或者 2；

条件是，C 选自苯基或者 6 元单环杂环基，同时 R_0 选自 H 时， R_1 不能为



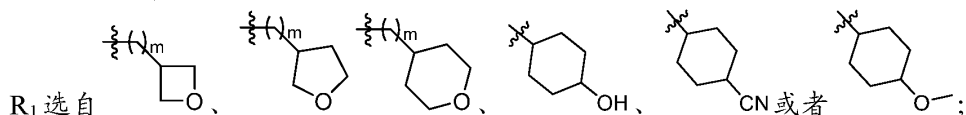
本申请的一个或多个实施方式提供通式(I'')所示的化合物，或者其所有的立体异构体、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶：



其中：

C 选自苯基或者 6 元单环杂环基，所述的杂环基可以含有 1 至 3 个选自 N 的杂原子；

R_0 选自 H 或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 1 个或者多个选自卤素或者氘的取代基所取代；



R_2 选自氰基、羧基、 $-NR_{2a}R_{2b}$ 、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基；所述的烷基任选被 1 个或者多个选自卤素或者氘取代；

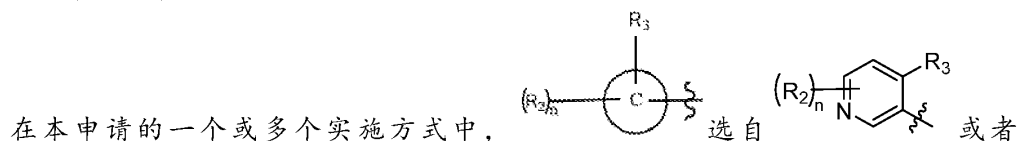
R_{2a} 、 R_{2b} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、卤素、 C_{1-6} 烷基或者 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R_{2a} 和 R_{2b} 可与其相连的原子形成 5 至 6 元的杂环，所述杂环可以含有 1 至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子，所述的杂环还可以进一步被 1 个或者多个 C_{1-6} 烷基或者卤素的取代基所取代；

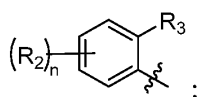
R_3 选自卤素或者 C_{1-6} 烷基，所述的烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代；

m 选自 0、1；

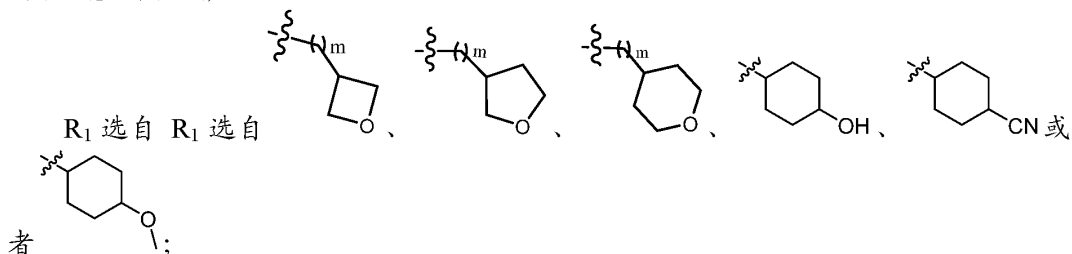
n 选自 1 或者 2。



在本申请的一个或多个实施方式中，



R_0 选自 H 或者 C_{1-4} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 1 个或者多个选自卤素或者 D 的取代基所取代;



R_2 选自氰基、 $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 $-S(=O)_2R_{2a}$ 或者 $-C(=O)OC_{1-6}$ 烷基; 所述的烷基任选被 1 个或者多个选自卤素或者氘取代;

R_{2a} 、 R_{2b} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或者 3 至 5 元环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH 或者卤素的取代基所取代;

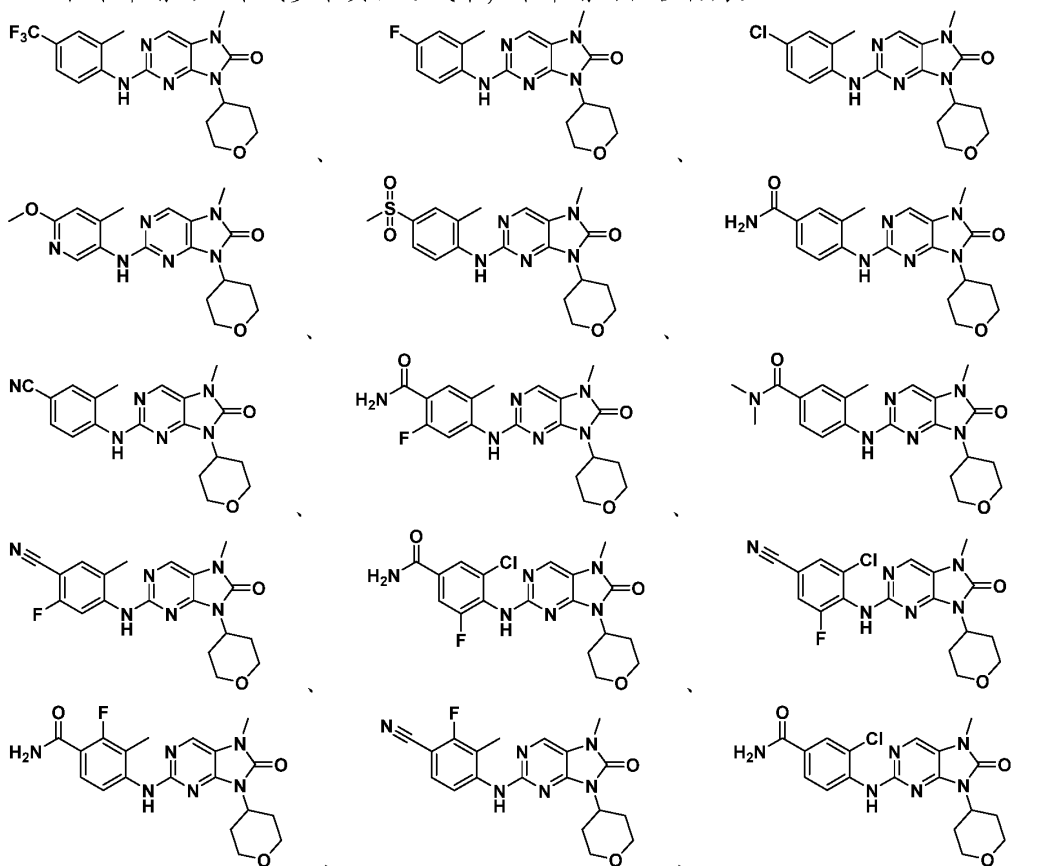
R_{2a} 和 R_{2b} 可与其相连的原子形成 6 元的杂环;

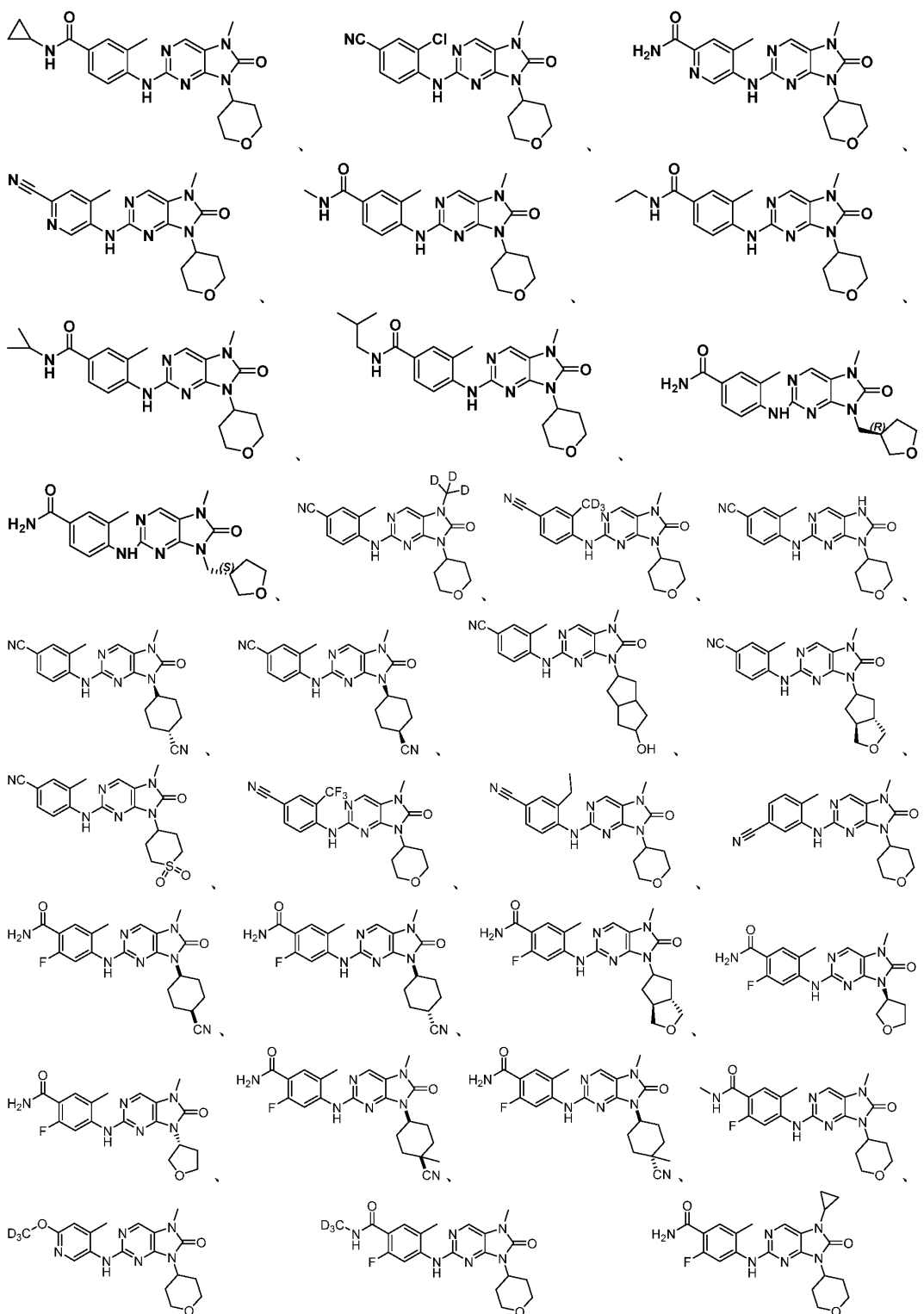
R_3 选自卤素或者 C_{1-6} 烷基, 所述的烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 D 或者卤素的取代基所取代;

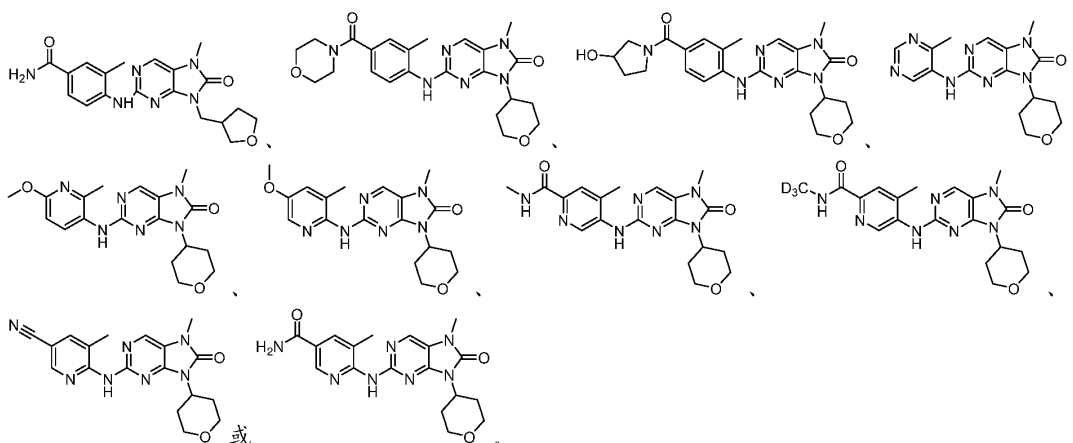
m 选自 0 或者 1;

n 选自 1 或者 2。

在本申请的一个或多个实施方式中, 本申请的化合物为:







本申请的一个或多个实施方式提供药物组合物，所述药物组合物包括：

(1) 本申请的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药；

(2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及

(3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请的化合物或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药、或者本申请的药物组合物在制备 DNA-PK 抑制剂中的用途。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物，其用作药物。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物，其用于治疗癌症的药物或用于预防和/或治疗癌症的方法。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物，其用作 DNA-PK 抑制剂或用于抑制 DNA-PK 的方法。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物，其用于治疗与 DNA-PK 相关的疾病。

本申请的一个或多个实施方式提供了抑制 DNA-PK 的方法，其包括将本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物与有此需要的对象接触。

本申请的一个或多个实施方式提供了治疗与 DNA-PK 相关的疾病的方法，其包括将本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物施用于有此需要的对象。

本申请的一个或多个实施方式提供了治疗癌症的方法，其包括将本申请通式(I)、(II)、(III)、(IV)、(I')或(I'')的化合物或者上述具体结构或其立体异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐、共晶或者前药或本申请的组合物施用于有此需要的对象。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ，氢的同位素包括氕 (H)、氘 (D，又叫重氢)、氚 (T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ，硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ，氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ，氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ，氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ，溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烷基，优选为 1 至 8 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个)碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。“烷氧基”是指烷基中至少 1 个碳原子被氧原子取代所形成的基团。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基定义与上文所述的“烷基”定义相同。

“烯基”是指含有 1 至 10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个)碳-碳双键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烷基，优选 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 个)碳原子的烯基，更优选 2 至 8 个碳原子的烯基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“炔基”是指含有 1 至 10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 个)碳-碳叁键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烷基，优选 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)碳原子的炔基，更优选 2 至 8 个碳原子的炔基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被一至多个取代基所取代。

“芳基”是指是指取代的或未取代的芳香环，其可以是 5 至 8 元(例如 5、6、7、8 元)的单环、5 至 12 元(例如 5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 15 元(例如 10、11、12、13、14、15 元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括苯基、萘基。所述的芳基可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“杂芳基”是指取代的或未取代的芳香环，其可以是 3 至 8 元(例如 3、4、5、6、7、8 元)的单环、5 至 12 元(例如 5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 15 元(例如 10、11、12、13、14、15 元)三环体系，且包含 1 至 6 个(例如 1、2、3、4、5、6 个)选自 N、O 或 S 的杂原子，优选 5 至 8 元杂芳基，杂芳基的环中选择性取代的 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)N、S 可被氧化成各种氧化态。杂芳基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂芳基可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基。杂芳基任选进一步被 1 个或多个取代基所取代。

“碳环基”或“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环。当为芳香环时，其定义与上文“芳基”的定义相同；当为非芳香环时，其可以是 3 至 10 元(例如 3、4、5、6、7、8、9、10 元)的单环、4 至 12 元(例如 4、5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 15 元(例如 10、11、12、13、14、15 元)三环体系，可以是桥环或者螺环，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、

1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯

基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、、、、。所述的“碳环基”或“碳环”任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环基”或“杂环”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环基”或“杂环”可以为桥环或者螺环。“杂环基”或“杂环”的非限制性实施例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、咪唑基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二噻烷基、二氢咪唑基、二噻戊环基、四氢咪唑基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢咪唑基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡唑基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-咪唑基噻吩基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“环烷基”是指饱和的环烷基，其环可以为3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至20元(例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20元)多环体系，环碳原子优选3至10个碳原子，进一步优选3至8个碳原子。“环烷基”非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环辛二烯基、1,4-环己二烯基和环庚三烯基等。当环烷基被取代时，可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环烷基”是指取代的或未取代的饱和非芳香环基，其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环烷基”的环中选择性取代的1、2或3个N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环烷基”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、哌啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、四氢咪唑基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。

当上文所述的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“杂芳基”、“碳环基”、

“碳环”、“杂环基”、“杂环”、“环烷基”、“杂环烷基”或者“杂环基”被取代时，可以选进一步被 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个选自 F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-NR_{q4}R_{q5}、=NR_{q6}、-C(=O)OC₁₋₆ 烷基、-OC(=O)C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NR_{q4}R_{q5}、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、-C(=O)OC₆₋₁₀ 芳基、-OC(=O)C₆₋₁₀ 芳基、-OC(=O)C₅₋₁₀ 杂芳基、-C(=O)OC₅₋₁₀ 杂芳基、-OC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-C(=O)OC₃₋₈ 杂环烷基、-OC(=O)C₃₋₈ 环烷基、-C(=O)OC₃₋₈ 环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-NHC(=O)C₆₋₁₀ 芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀ 杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈ 环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基、-NHC(=O)C₂₋₆ 烯基或者 -NHC(=O)C₂₋₆ 炔基的取代基所取代，且其中所述的取代基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、-NHC(=O)C₆₋₁₀ 芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀ 杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈ 杂环烷基或者 -NHC(=O)C₃₋₈ 环烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR_{q4}R_{q5} 或者 =O 的取代基所取代；R_{q1} 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或者 C₆₋₁₀ 芳基；R_{q2}、R_{q3} 选自 H 或者 C₁₋₆ 烷基；其中，R_{q4}、R_{q5} 选自 H、C₁₋₆ 烷基、-NH(C=NR_{q1})NR_{q2}R_{q3}、-S(=O)₂NR_{q2}R_{q3}、-C(=O)R_{q1} 或者 -C(=O)NR_{q2}R_{q3}，其中所述的 C₁₋₆ 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、F、Cl、Br、I、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₆₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₈ 环烷基或者 C₃₋₈ 杂环烷基的取代基所取代；或者 R_{q4} 与 R_{q5} 及 N 原子形成一个 3 至 8 元杂环，所述杂环可以含有 1 个或者多个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备，该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“任选地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

DMSO：二甲基亚砜；

DTT：二硫苏糖醇；

ATP：三磷酸腺苷；

DNA：脱氧核糖核苷酸；

IC50：是指 DNA-PK 激酶的活性受到 50%抑制时化合物的浓度；

MPLC：中压硅胶柱色谱。

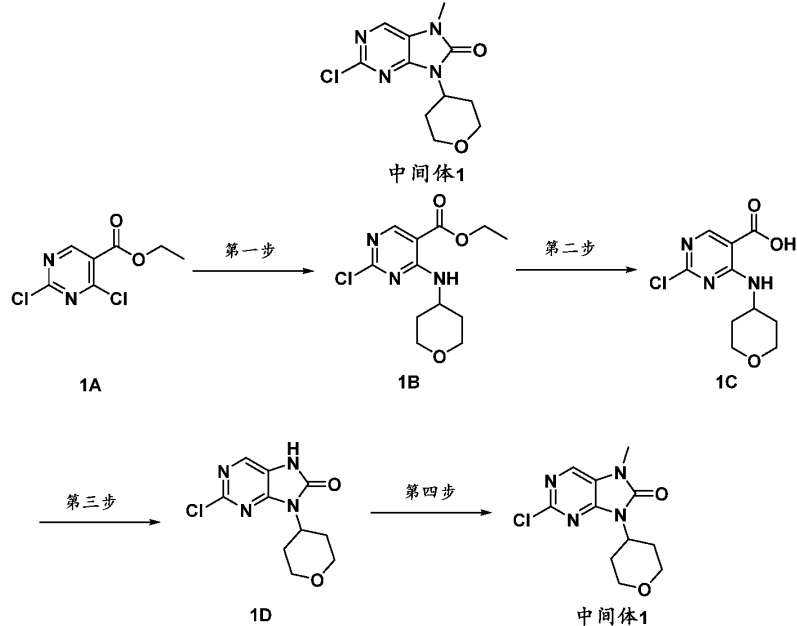
本申请中使用的试剂均可通过市售途径获得。

实施例

中间体1

2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(中间体1)

2-chloro-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步：

2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (1B)

ethyl 2-chloro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (30.00 g, 136.4 mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐 (18.66 g, 136.4 mmol)溶解于乙腈(600 mL)，搅拌多次加入碳酸钾(46.92 g, 340.9 mmol)，在室温搅拌4 h。TLC监测反应完毕后过滤，滤渣用乙酸乙酯(300 mL)清洗，将滤液浓缩得粗品，粗品通过柱分离提纯(正己烷：乙酸乙酯(v/v)=1:1)得标题化合物2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 1B (白色固体，30.0 g，产率77.4%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.31 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 286.10 [M+1]

第二步：

2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (1C)

2-chloro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯1B (30 g, 104.99 mmol)溶解于四氢呋喃/水(200 mL/200 mL)中，加入氢氧化锂(5.03 g, 209.99 mmol)，室温搅拌1 h。TLC监测反应完全，浓缩除去四氢呋喃，用6N盐酸调pH为5，有白色固体析出，过滤，

滤饼用石油醚洗两次，搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**1C** (白色固体, 15.0 g, 产率55.44%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **258.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**1D**)

2-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**1C** (15 g, 58.21 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(150 mL), 加入三乙胺(7.38 mL, 58.21 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(12.06 mL, 58.21 mmol), 随后逐步升温至120℃搅拌反应1.5 h。TLC监测反应完毕, 将反应液倒入冰水中, 过滤搜集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得到标题化合物2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**1D** (白色固体, 13.0 g, 产率87.69%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.59-2.38 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **255.10** [M+1]

第四步:

2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (中间体**1**)

2-chloro-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**1D** (5 g, 19.63 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (50 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(2.48 g, 19.63 mmol)和碳酸铯(9.5 g, 29.445 mmol), 0℃搅拌1 h。TLC监测至反应完全, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤收集固体得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮中间体**1** (白色固体, 3.0 g, 产率56.87%)。

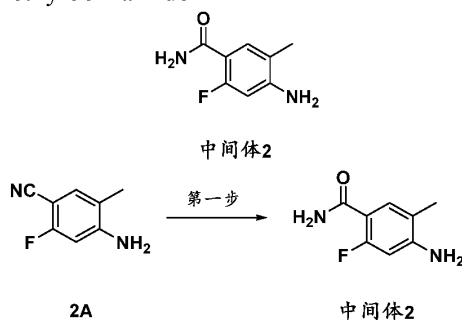
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **268.10** [M+1]

中间体2

4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (中间体**2**)

4-amino-2-fluoro-5-methylbenzamide



将4-氨基-2-氟-5-甲基苄腈**2A** (300 mg, 2 mmol)、碳酸钾(41.4 mg, 0.3 mmol)溶于1 mL二甲亚砜中, 冰浴下加入双氧水300 μL , 随后逐步升温至60℃搅拌2 h。TLC监测至反应完全, 向反应液中加入5 mL水, 有白色固体析出, 过滤旋干水分, 得到标题化合物4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (白色固体, 160 mg, 产率47%)。

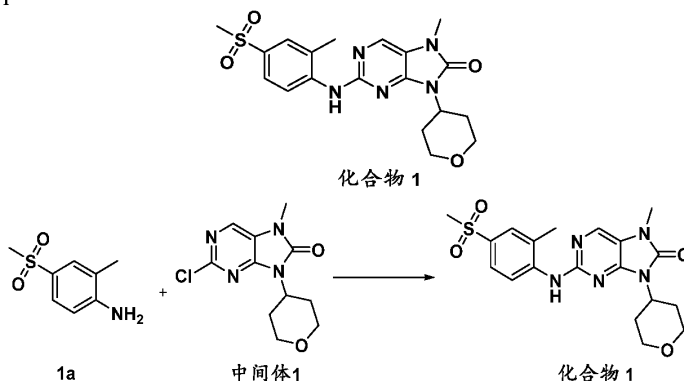
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 7.37 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.01 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **169.10** [M+1]

实施例1

7-甲基-2-((2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物1)

7-methyl-2-((2-methyl-4-(methylsulfonyl)phenyl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将化合物1a (290 mg, 1.08 mmol)、化合物中间体1 (200 mg, 1.08 mmol)、碳酸铯 (703 mg, 2.16 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯 (98 mg, 0.11 mmol) 溶解于二氧六环 (10 mL)，氮气保护并换气，在100 °C搅拌4 h。TLC监测至反应结束，将反应液倒入冰水中，收集固体经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)，得到标题化合物7-甲基-2-((2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物1 (白色固体, 50 mg, 产率11.09 %)。

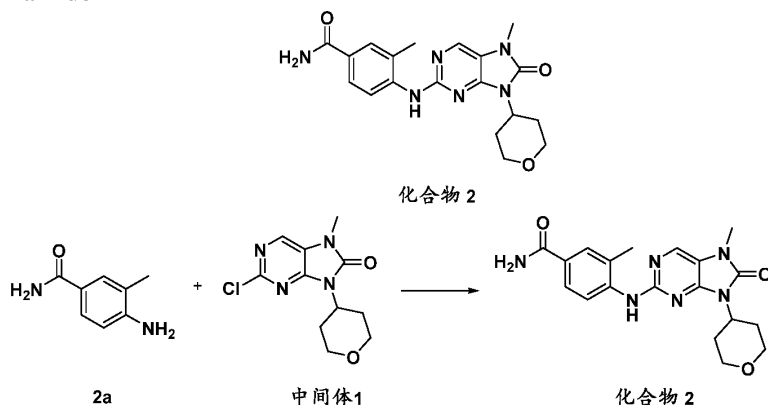
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (dd, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 418.10 [M+1]

实施例2

3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物2)

3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物2 (白色固体, 100 mg, 产率

19.64 %。

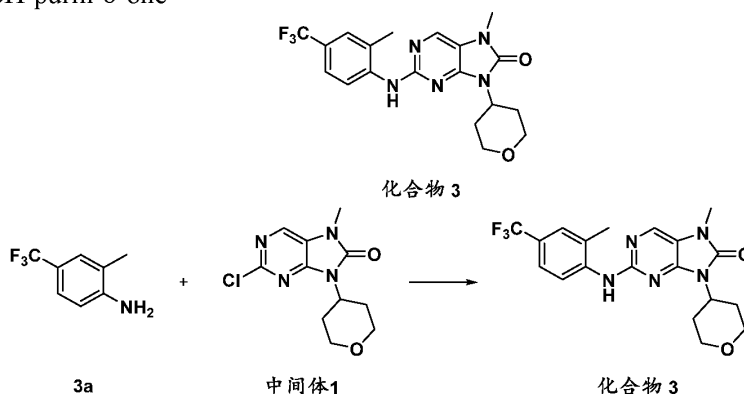
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 383.20 [M+1]

实施例3

7-甲基-2-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物3)

7-methyl-2-((2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物7-甲基-2-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物3 (白色固体, 50 mg, 产率21.5%)。

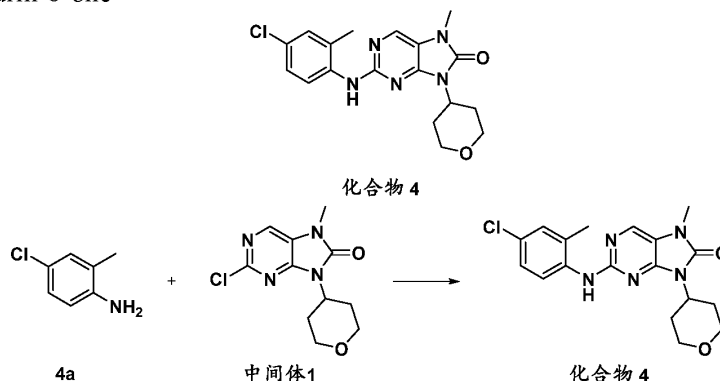
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.69-1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 408.20 [M+1]

实施例4

2-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物4)

2-((4-chloro-2-methylphenyl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-((4-氯-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物4 (白色固体, 50 mg, 产率18.94 %)。

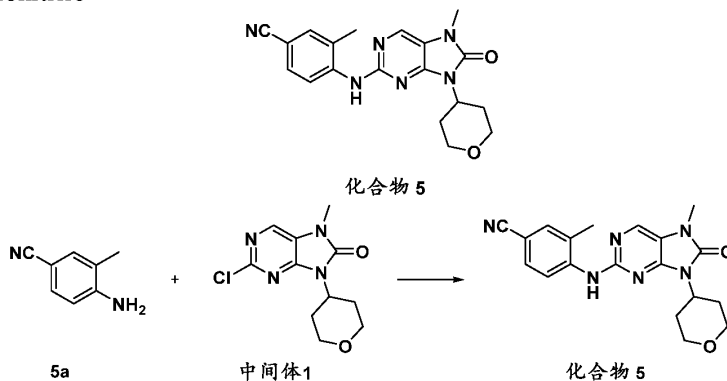
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 374.10 [M+1]

实施例5

3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (化合物5)

3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物5(白色固体, 50 mg, 产率18.13 %)

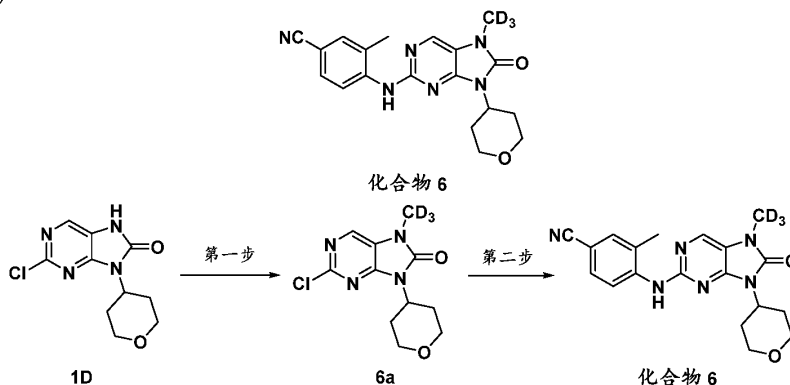
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.66 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 365.20 [M+1]

实施例6

3-甲基-4-((7-(甲基-d3)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (化合物6)

3-methyl-4-((7-(methyl-d3)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



第一步:

2-氯-7-(甲基-d3)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (6a)

2-chloro-7-(methyl-d3)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮1D (1.0 g, 3.93 mmol)溶解于

二甲基亚砜(20 mL)中, 室温下加入碳酸铯(2.03 g, 7.86 mmol), 然后在0℃加入氙代碘甲烷(0.45 g, 3.93 mmol), 室温反应2 h。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入5 mL水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后有固体析出, 过滤旋干通过中压制备得到标题化合物2-氯-7-(甲基-d3)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**6a** (白色固体, 0.36g, 产率34.66%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **272.10** [M+1]

第二步:

3-甲基-4-((7-(甲基-d3)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲腈 (化合物**6**)

3-methyl-4-((7-(methyl-d3)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile

将4-氨基-3-甲基苄腈**5a** (200 mg, 1.51 mmol)、2-氯-7-(甲基-d3)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**6a** (330 mg, 1.21 mmol)、碳酸铯(980 mg, 3.02 mmol)、[(2-(2-环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钨(II)甲磺酸酯(140 mg, 0.15 mmol)溶解于二氧六环(10 mL), 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 h。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得到化合物3-甲基-4-((7-(甲基-d3)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲腈化合物**6** (浅灰色固体, 99 mg, 产率17.56 %)。

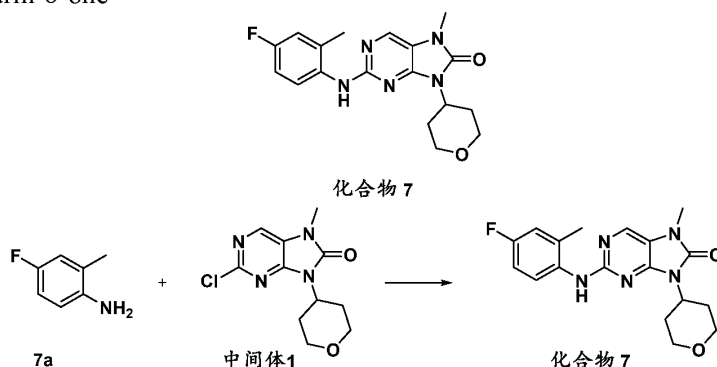
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.14 (dd, 2H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **368.20** [M+1]

实施例7

2-((4-氟-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物**7**)

2-((4-fluoro-2-methylphenyl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-((4-氟-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**7** (白色固体, 50 mg, 产率17.51 %)。

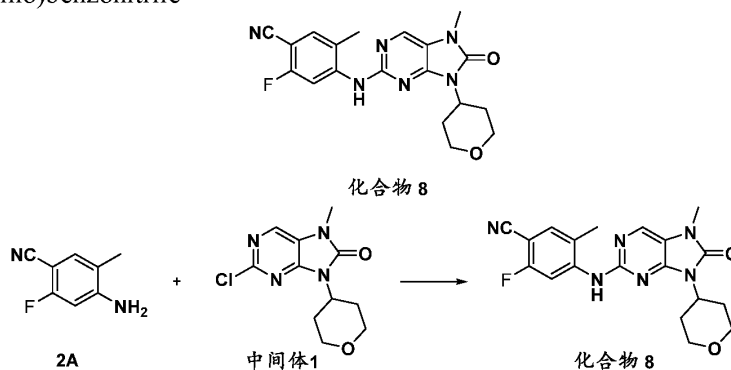
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.97-3.93 (dd, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.63 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 358.20 [M+1]

实施例8

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (化合物8)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物8(白色固体, 18.1 mg, 产率 10.3 %).

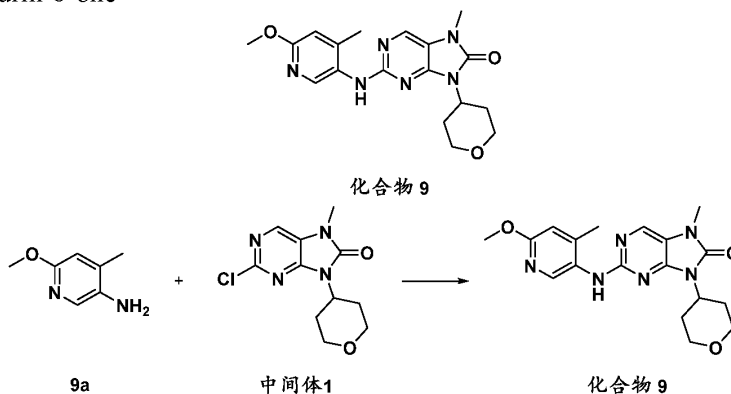
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.68(dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 383.10 [M+1]

实施例9

2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物9)

2-((6-methoxy-4-methylpyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物9 (白色固体, 60 mg, 产率 15.2 %).

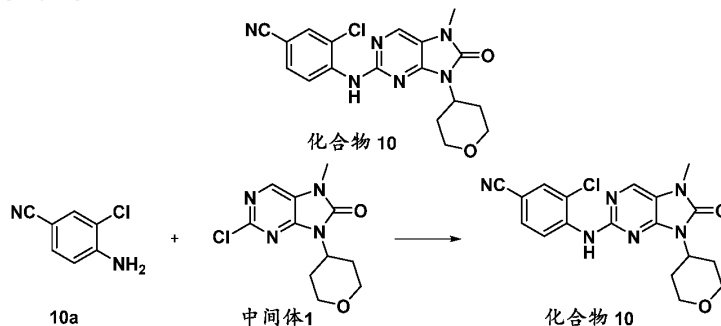
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.95 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.63(dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 371.20 [M+1]

实施例10

3-氯-4-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-酰基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-酰基)氨基)苯甲腈 (化合物10)

3-chloro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-氯-4-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-酰基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-酰基)氨基)苯甲腈化合物10 (白色固体, 6.4 mg, 产率7.8%)。

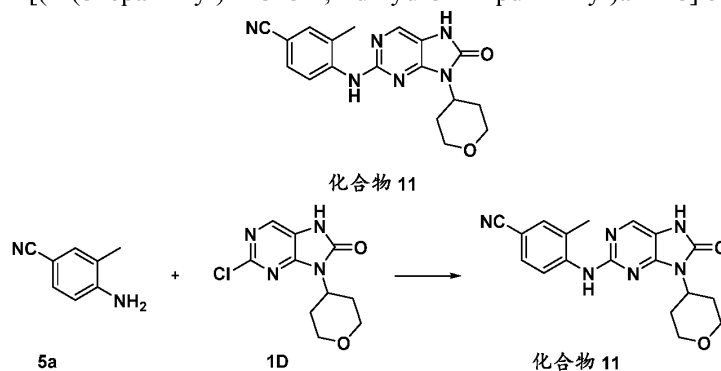
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.44 (t, 2H), 1.67 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 385.10 [M+1]

实施例11

3-甲基-4-[(9-(氧杂-4-基)-8)-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]氨基]苄腈 (化合物11)

3-methyl-4-[(9-(oxepan-4-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino] benzonitrile



将4-氨基-3-甲基苄腈 5a (200 mg, 1.51 mmol)、2-氯-9-(氧杂-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮1D (380 mg, 1.51 mmol)、碳酸铯(980 mg, 3.02 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(140 mg, 0.15 mmol)溶解于二氧六环(10 mL)中, 氮气保护并换气, 在100°C搅拌4 h。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)得到标题化合物3-甲基-4-[(9-(氧杂-4-基)-8)-氧-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基]氨基]苄腈化合物11 (白色固体, 120 mg, 产率22.68%)。

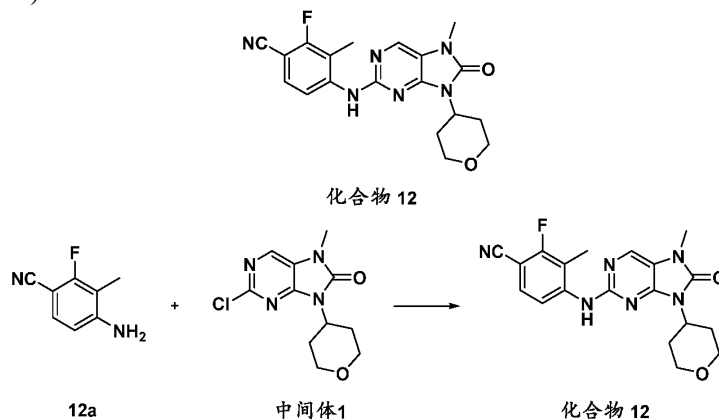
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.64 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 351.10 [M+1]

实施例12

2-氟-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (化合物12)

2-fluoro-3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-氟-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物12 (浅黄色固体, 25 mg, 产率7%)。

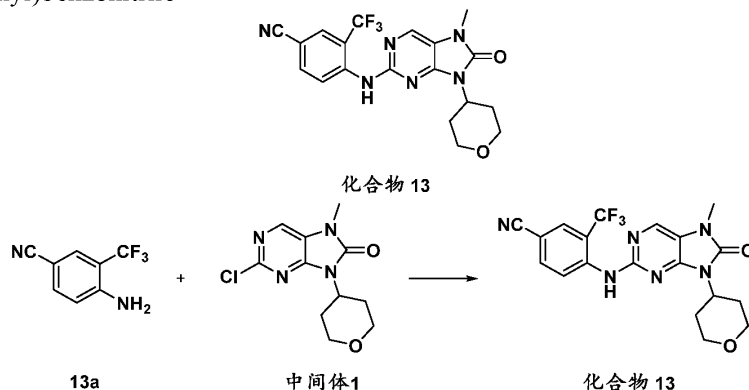
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.00 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.22 (d, 3H), 1.67 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 383.20 [M+1]

实施例13

4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)苄腈 (化合物13)

4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-(trifluoromethyl)benzonitrile

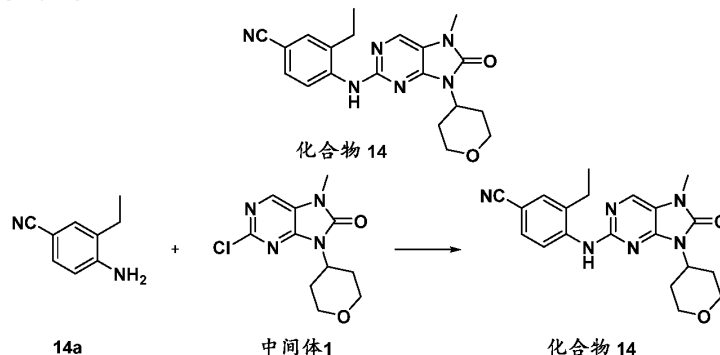


采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)苄腈化合物13 (浅黄色固体, 35 mg, 产率11%)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.77 (d, 1H), 8.94-8.80 (m, 4H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.14 (dd, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 1.74 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 419.20 [M+1]**实施例14**3-乙基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈
(化合物14)

3-ethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile

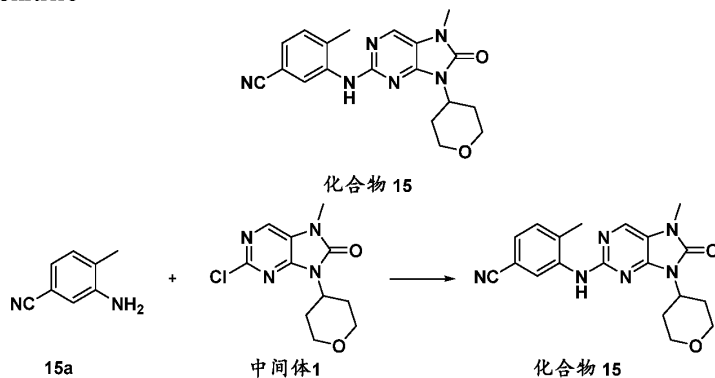


采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-乙基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物14 (浅黄色固体, 27 mg, 产率10%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.74 (q, 2H), 1.68-1.64 (d, 2H), 1.15 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 379.20 [M+1]**实施例15**4-甲基-3-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈
(化合物15)

4-methyl-3-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



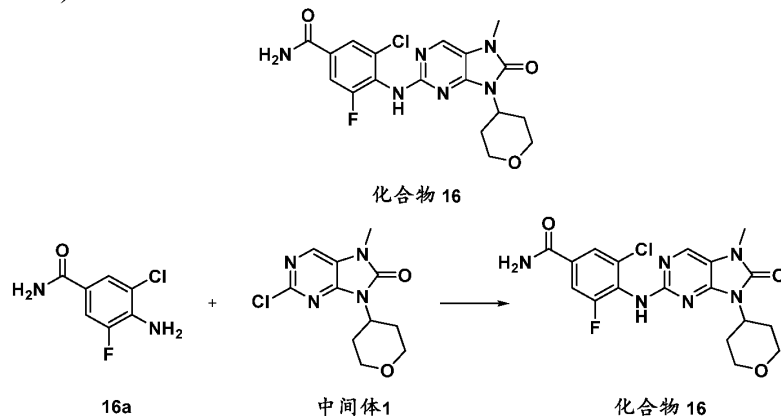
采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物4-甲基-3-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物15 (浅黄色固体, 27 mg, 产率10%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 365.20 [M+1]**实施例16**

3-氯-5-氟-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物16)

3-chloro-5-fluoro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-氯-5-氟-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物16 (浅黄色固体, 20 mg, 产率6%)。

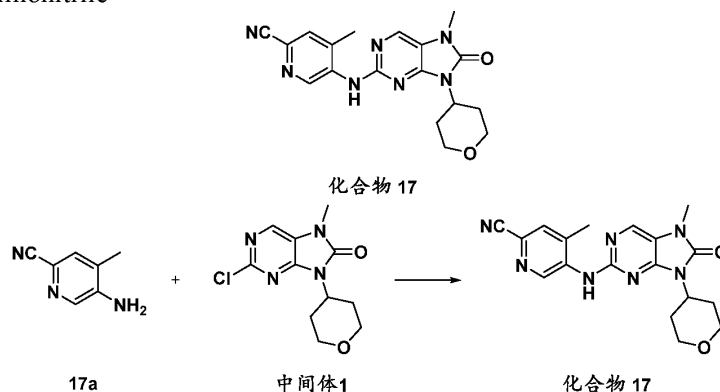
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 10.62 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 2H), 1.64 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 421.20 [M+1]

实施例17

4-甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶 (化合物17)

4-methyl-5-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)picolinonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物4-甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶化合物17 (白色固体, 44 mg, 产率29.3%)。

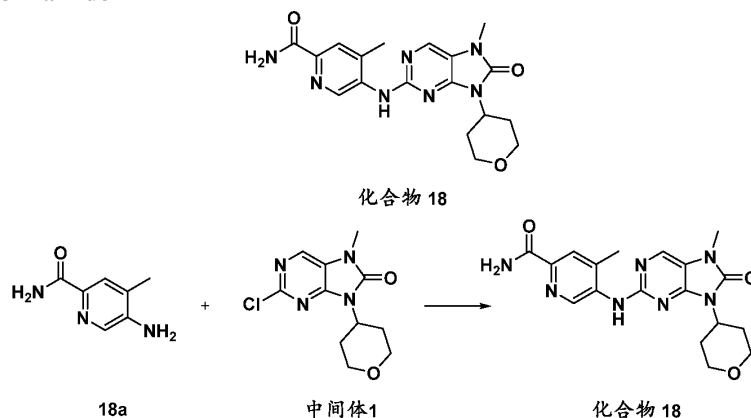
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.67 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 366.10 [M+1]

实施例18

4-甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶酰胺 (化合物18)

4-methyl-5-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)picolinamide



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物4-甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶酰胺化合物18 (白色固体, 40 mg, 产率 28.1%)。

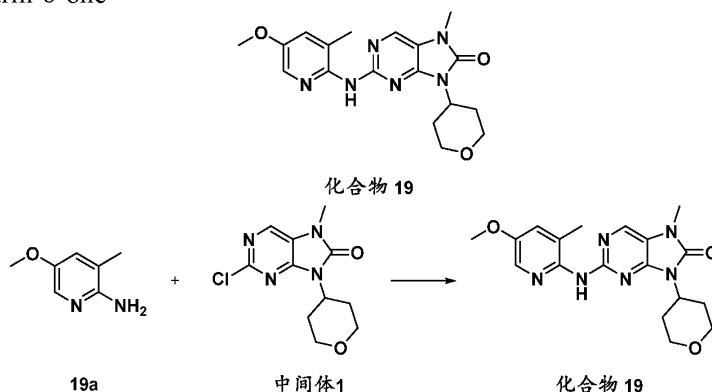
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.67 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 384.20 [M+1]

实施例19

2-(5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物19)

2-((5-methoxy-3-methylpyridin-2-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-(5-甲氧基-3-甲基吡啶-2-氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物19 (白色固体, 12 mg, 产率 9.6%)。

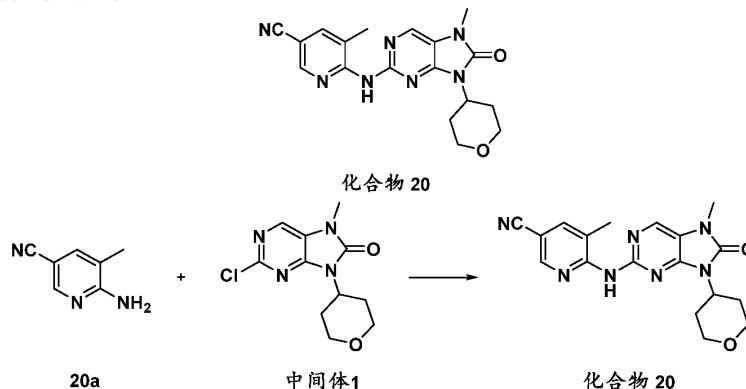
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.94 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.61 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 371.20 [M+1]

实施例20

5-甲基-6-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基))-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)烟腈(化合物20)

5-methyl-6-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)nicotinonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物5-甲基-6-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基))-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)烟腈化合物20 (白色固体, 85 mg, 产率20.4%)。

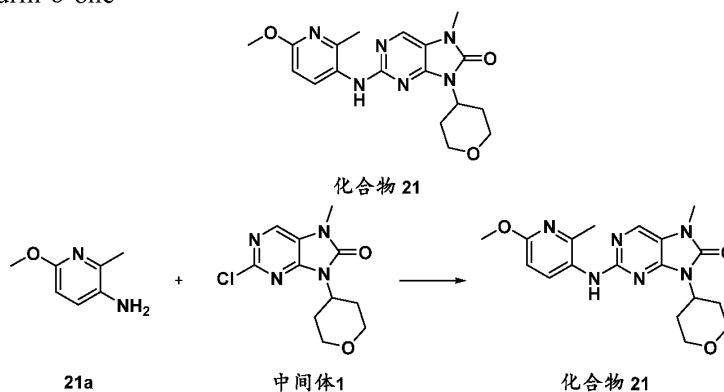
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.41 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.65 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 366.20 [M+1]

实施例21

2-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物21)

2-((6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物21 (白色固体, 100 mg, 产率62.17%)。

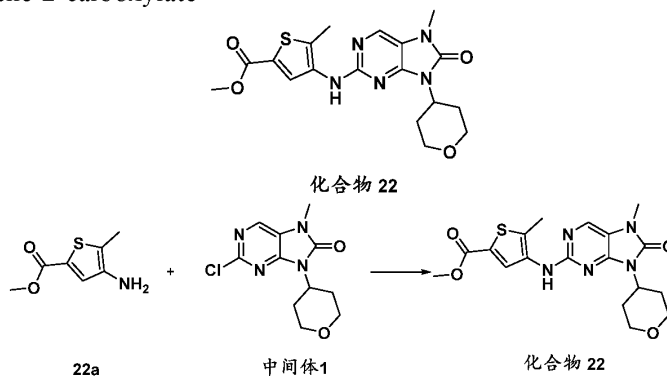
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 3.95 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.63 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 371.20 [M+1]

实施例22

5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸甲酯 (化合物22)

5-methyl-4-[(7-methyl-9-(oxepan-4-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]thiophene-2-carboxylate



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸甲酯化合物22 (浅黄色固体, 50 mg, 产率11.09%)。

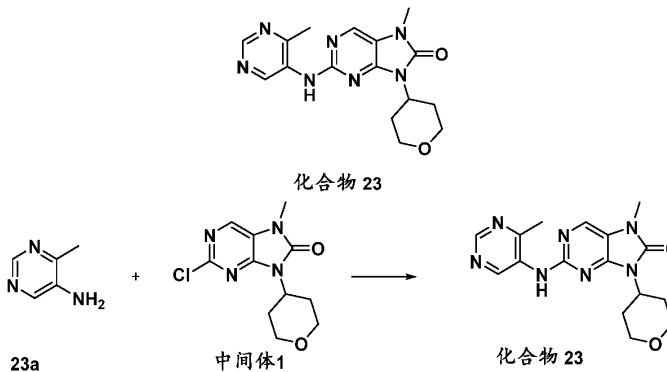
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 404.10 [M+1]

实施例23

7-甲基-2-((4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物23)

7-methyl-2-((4-methylpyrimidin-5-yl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物7-甲基-2-((4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物23 (白色固体, 50 mg, 产率21.5%)。

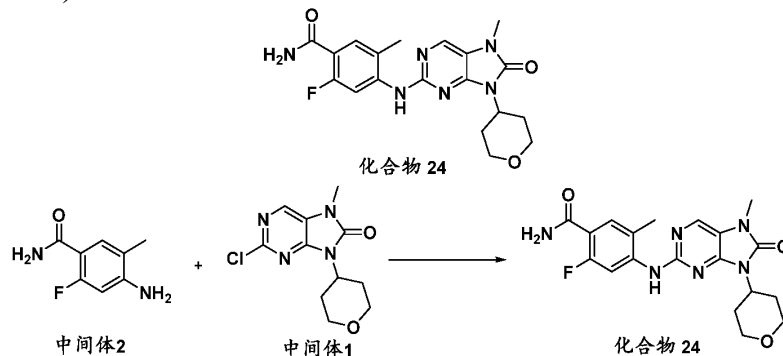
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 342.20[M+1]

实施例24

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物24)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物24 (白色固体, 9.5 mg, 产率8.6%)。

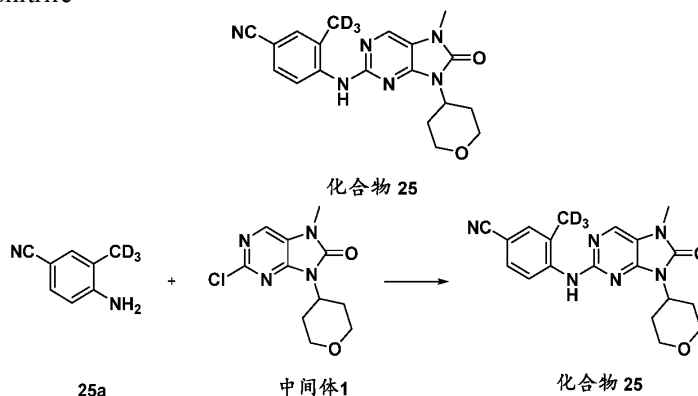
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.67 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 401.20 [M+1]

实施例25

3-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (化合物25)

3-(methyl-d3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈化合物25 (淡黄色固体, 40 mg, 产率29.4%)。

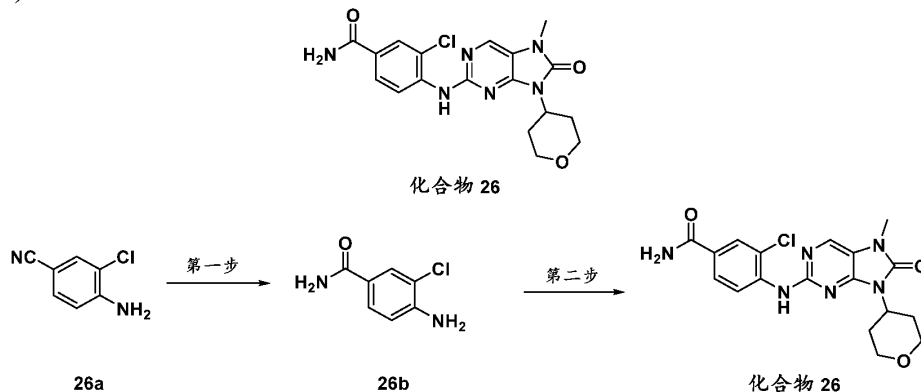
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 368.20 [M+1]

实施例26

3-氯-4-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺
(化合物26)

3-chloro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-氨基-3-氯苯甲酰胺 (26b)

4-amino-3-chlorobenzamide

将4-氨基-3-氯苯腈26a (2 g, 13 mmol)、碳酸钾(271 mg, 1.9 mmol)溶于6 mL二甲亚砜中, 冰浴下加入双氧水1.78 mL, 随后逐步升温至60°C搅拌2 h。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入10 mL水, 有白色固体析出, 过滤旋干水分, 得到标题化合物4-氨基-3-氯苯甲酰胺26b (白色固体, 1.0 g, 产率48%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 5.87 (s, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 171.10 [M+1]

第二步:

3-氯-4-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺
(化合物26)

3-chloro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物3-氯-4-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物26 (白色固体, 9.4 mg, 产率8.3%)。

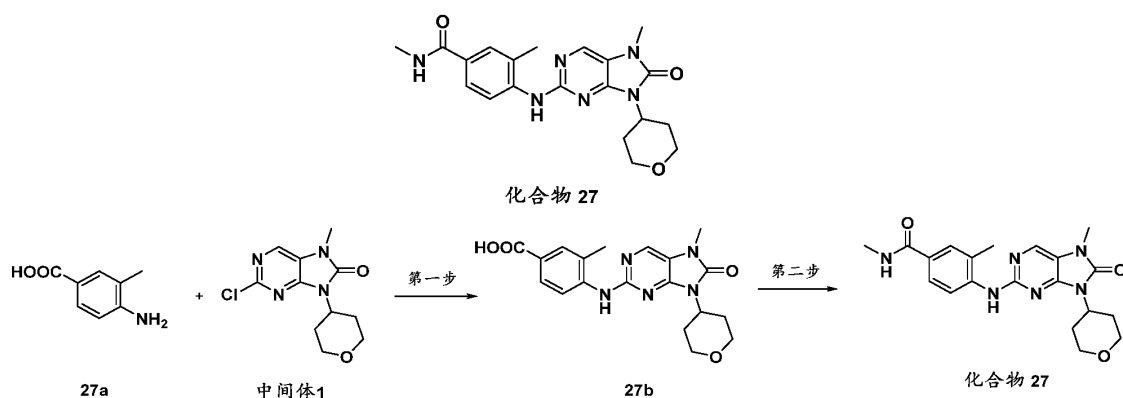
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.55-2.45 (m, 5H), 1.68 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 403.10 [M+1]

实施例27

N,3-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物27)

N,3-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸 (27b)

3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzoic acid

将3-甲基-4-氨基苯甲酸**27a** (2.0 g, 13.4 mmol)、2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮中间体**1**(3.0 g, 11.2 mmol)、碳酸铯(7.3 g, 22.4 mmol)和催化剂 Brettphos-G3-Pd(CAS: 1470372-59-8)[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(1.0 g, 1.12 mmol)加入到 50 mL 烧瓶中, 再加入30 mL 1,4-二氧六环, 反应体系置换氮气三次后, 加热回流反应 3小时。TLC监测至反应结束, 反应液用二氯甲烷稀释后硅藻土过滤, 滤液加水旋干少量有机溶剂后, 大量黄色固体析出, 过滤后固体用乙醇打浆, 再过滤旋干, 得到标题化合物3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸**27b** (浅黄色固体, 2.15 g, 产率50%)。

LC-MS m/z (ESI)= 384.20 [M+1]

第二步:

N,3-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**27**)

N,3-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸**27b** (250mg, 0.65 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(187.2 mg, 0.98 mmol), 1-羟基苯并三唑(132.4 mg, 0.98 mmol), 三乙胺(333 mg, 3.3 mmol)溶于2 mL 二氯甲烷中, 加热混合液至40℃反应1 h, 然后再加入甲胺盐酸盐(220 mg, 3.3 mmol), 反应体系于40℃搅拌3小时。TLC监测至反应完全, 加入水和适量二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥。过滤浓缩得到的粗品用甲醇打浆, 过滤后固体旋干, 得到标题化合物 N,3-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**27** (白色固体, 21 mg, 产率8.1%)。

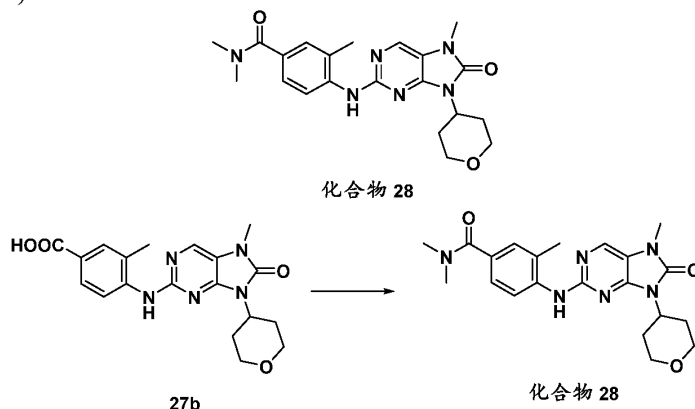
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.27 (q, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.76 (d, 3H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.66 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 397.20 [M+1]

实施例28

N,N,3-三甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物28)

N,N,3-trimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物N,N,3-三甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物28 (白色固体, 65 mg, 产率24%)。

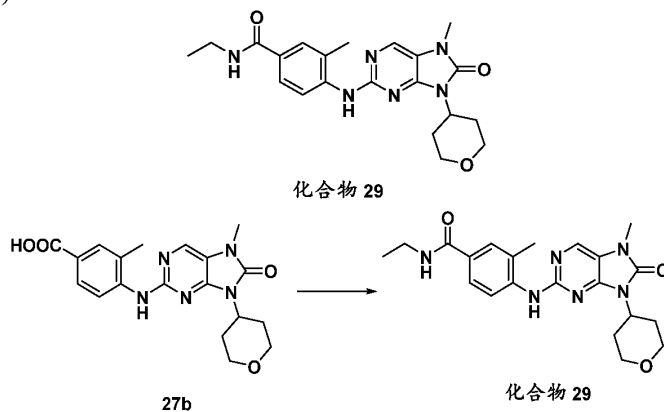
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (dd, 2H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.95 (dd, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.65 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 411.20[M+1]

实施例29

N-乙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物29)

N-ethyl-3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物N-乙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物29 (白色固体, 67 mg, 产率24%)。

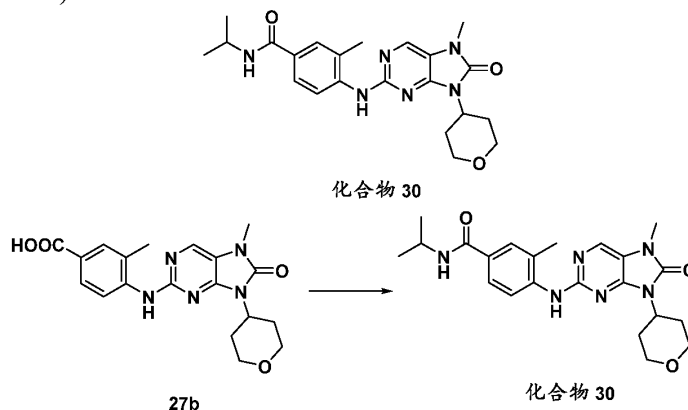
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47(s, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 5H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 411.20[M+1]

实施例30

N-异丙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物30)

N-isopropyl-3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物N-异丙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物30 (白色固体, 67 mg, 产率23%)。

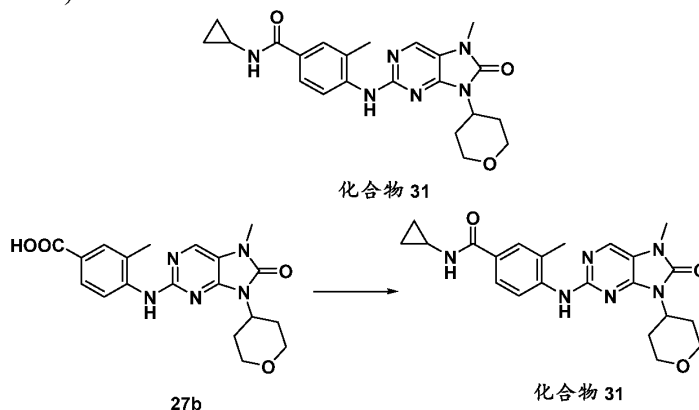
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.66 (dd, 2H), 1.16 (d, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= 425.20 [M+1]

实施例31

N-环丙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物31)

N-cyclopropyl-3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物N-环丙基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物31 (白色固体, 135 mg, 产率46%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.86-

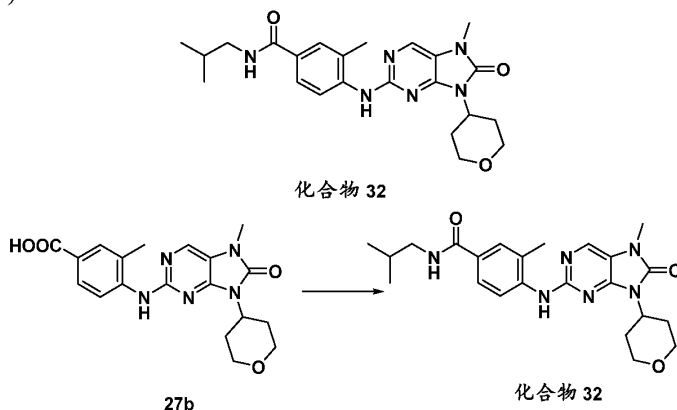
2.80 (m, 1H), 2.57-2.46 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (dd, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H), 0.59-0.55 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 423.20[M+1]

实施例32

N-异丁基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物32)

N-isobutyl-3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物N-异丁基-3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物32(白色固体, 21 mg, 产率8%)。

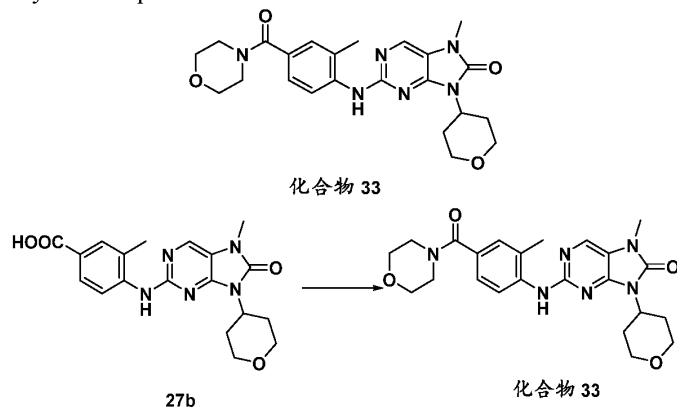
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.97 (dd, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.70 (dd, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.67 (dd, 2H), 0.92-0.86 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI)= 439.30 [M+1]

实施例33

7-甲基-2-((2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物33)

7-methyl-2-((2-methyl-4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物7-甲基-2-((2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)苯

基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**33** (白色固体, 21 mg, 产率7.1%)。

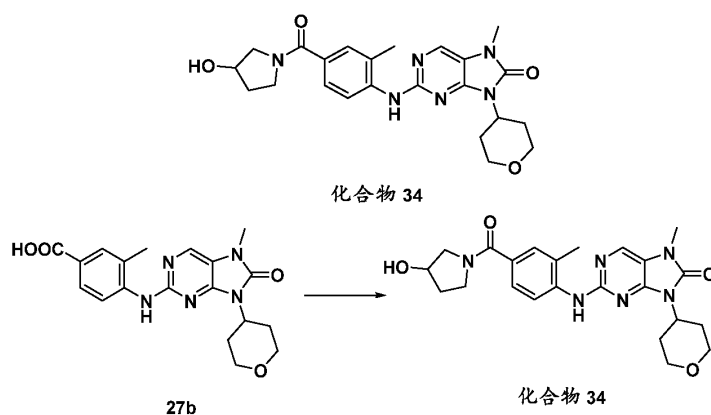
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.94 (dd, 2H), 3.59-3.40 (m, 9H), 3.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **453.20** [M+1]

实施例34

2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物**34**)

2-((4-(3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl)-2-methylphenyl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



采用化合物**27**的合成方法制备得到标题化合物2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-羰基)-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**34** (白色固体, 65 mg, 产率25%)。

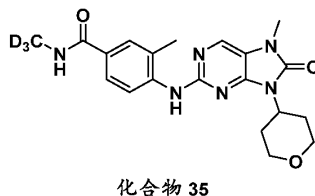
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.29-7.46 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.64-3.37 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05-1.79 (m, 2H), 1.65 (d, 2H)。

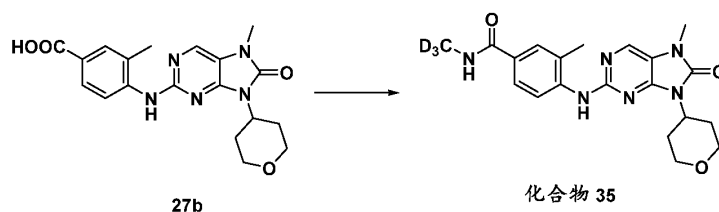
LC-MS m/z (ESI)= **453.20** [M+1]

实施例35

3-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**35**)

3-methyl-N-(methyl-d3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide





采用化合物27的合成方法制备得到标题化合物3-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物35(白色固体, 65 mg, 产率22%)。

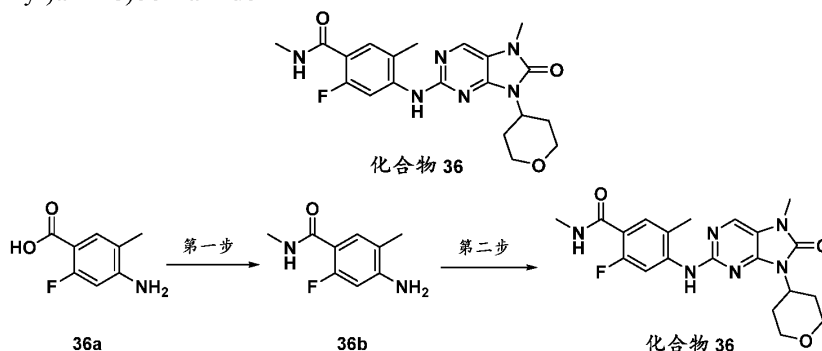
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 400.20 [M+1]

实施例36

2-氟-N,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物36)

2-fluoro-N,5-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-氨基-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺(36b)

4-amino-2-fluoro-N,5-dimethylbenzamide

将4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酸36a (200 mg, 1.18 mmol)溶于氯化亚砷(10 mL), 加热回流1 h后浓缩蒸发掉氯化亚砷并加入10 mL甲苯带走多余氯化亚砷, 将其溶解于二氯甲烷10 mL中, 并滴加入碳酸钾(820 mg, 5.9 mmol)和甲胺盐酸盐(399 mg, 5.90 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 将反应液室温搅拌0.5 小时。TLC监测至反应结束, 旋干二氯甲烷, 经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇 (v/v)=20/1)得标题化合物4-氨基-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺36b(浅黄色固体, 0.2 g, 产率92.84 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.32(d, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.01 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 183.10 [M+1]

第二步:

2-氟-N,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物36)

2-fluoro-N,5-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物 1 的合成方法制备得到标题化合物 2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2-氢-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物 36 (白色固体, 17 mg, 产率 14.95%)。

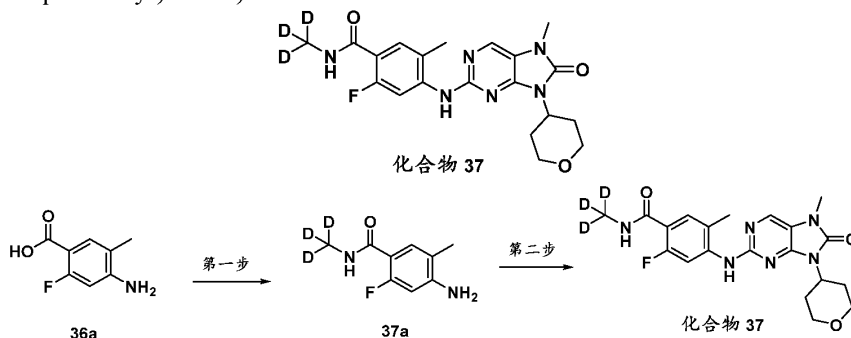
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.76 (d, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.68 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 415.20 [M+1]

实施例37

2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2-氢-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物37)

2-fluoro-5-methyl-N-(methyl-d3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-氨基-2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)苯甲酰胺(37a)

4-amino-2-fluoro-5-methyl-N-(methyl-d3)benzamide

将4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酸36a (200 mg, 1.18 mmol)溶于氯化亚砷(10 mL), 加热回流1 h后浓缩蒸发掉氯化亚砷并加入10 mL甲苯带走多余氯化亚砷, 将其溶解于二氯甲烷10 mL中, 并滴加入碳酸钾(820 mg, 5.9mmol)和氘带甲胺(200 mg, 5.90 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 将反应液于室温反应0.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得标题化合物4-氨基-2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)苯甲酰胺37a (浅黄色固体, 0.2 g, 产率91.51%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54-7.46 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 186.10 [M+1]

第二步:

2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2-氢-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺(化合物37)

2-fluoro-5-methyl-N-(methyl-d3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-氟-5-甲基-N-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2-氢-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物37(白色固体, 15 mg, 产率13.31%)。

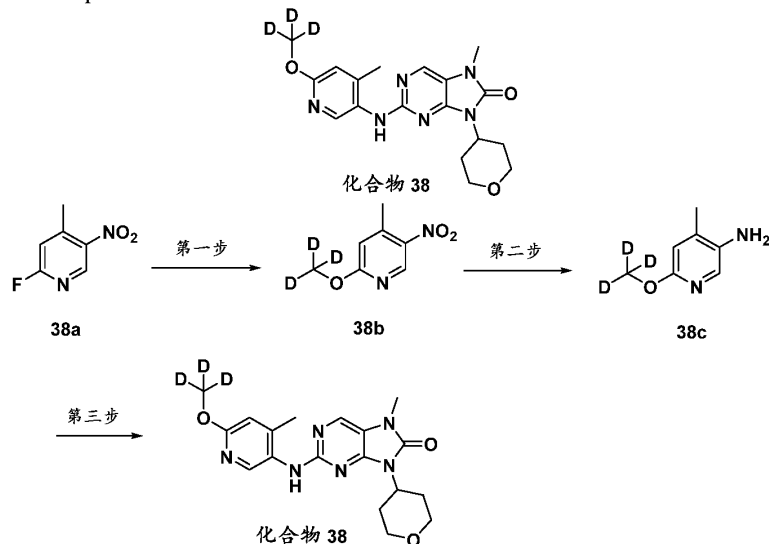
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92- 7.87 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 418.10 [M+1]

实施例38

2-((6-(甲氧基-d3)-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物38)

2-((6-(methoxy-d3)-4-methylpyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

2-(甲氧基-d3)-4-甲基-5-硝基吡啶 (38b)

2-(methoxy-d3)-4-methyl-5-nitropyridine

将2-氟-4-甲基-5-硝基吡啶**30a** (0.5 g, 3.20 mmol)溶于乙腈 (10 mL), 加入碳酸钾 (1.33 g, 9.60 mmol)和氘代甲醇 (0.21 g, 6.4 mmol), 反应室温反应2 h。TLC监测至反应结束, 将反应液过滤, 用10 mL乙腈洗涤固体, 合并滤液浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10/1)得标题化合物2-(甲氧基-d3)-4-甲基-5-硝基吡啶**38b** (白色固体, 0.4 g, 产率73.03%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = **172.10** [M+1]

第二步:

6-(甲氧基-d3)-4-甲基吡啶-3-胺 (38c)

6-(methoxy-d3)-4-methylpyridin-3-amine

将2-(甲氧基-d3)-4-甲基-5-硝基吡啶**38b** (100 mg, 0.58 mmol)溶解于乙醇(20 mL)中, 加入铁粉(163.13 mg, 2.92 mmol)和醋酸(20 μL), 将反应液升温至90°C反应1 h。TLC监测至反应结束, 将反应液过滤, 固体用20 mL乙醇洗涤后经过柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100/1)得标题化合物6-(甲氧基-d3)-4-甲基吡啶-3-胺**38c** (黄色固体, 50 mg, 产率61%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.05 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **142.10** [M+1]

第三步:

2-((6-(甲氧基-d3)-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物38)

2-((6-(methoxy-d3)-4-methylpyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-((6-(甲氧基-d3)-4-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮

基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**38**(白色固体, 30 mg, 产率22.73%)。

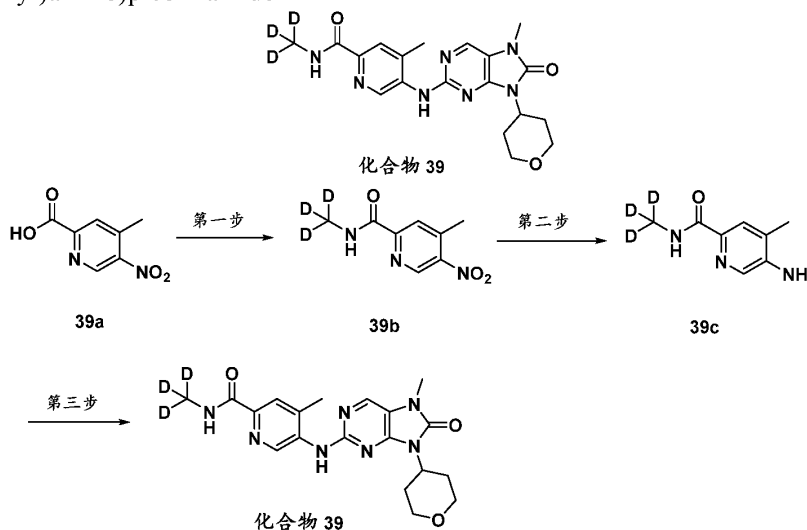
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.37 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.68 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **374.20** [M+1]

实施例39

4-甲基-N-(甲基- d_3)-5-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基(氨基)吡啶甲酸酰胺 (化合物**39**)

4-methyl-N-(methyl- d_3)-5-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)picolinamide



第一步:

4-甲基-N-(甲基- d_3)-5-硝基茶酰胺 (**39b**)

4-methyl-N-(methyl- d_3)-5-nitropicolinamide

将 4-甲基-5-硝基吡啶甲酸 **39a** (430 mg, 2.3 mmol)、O-(7-氮杂苯并三氮唑基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(1.04 g, 2.7 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)中, 在 0°C 下搅拌 20 分钟, 加入 N,N-二异丙基乙胺(11 g, 8.2 mmol)及甲烷- d_3 -胺(500 mg, 7.08 mmol), 在室温搅拌 4 h。TLC 监测至反应结束, 向反应液中加水 10 mL, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥并经中压正相制备得到标题化合物 4-甲基-N-(甲基- d_3)-5-硝基茶酰胺 **39b**(褐色固体, 142mg, 产率 41%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 2.72 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **199.20** [M+1]

第二步:

5-氨基-4-甲基-N-(甲基- d_3)吡啶啉酰胺 (**39c**)

5-amino-4-methyl-N-(methyl- d_3)picolinamide

将 4-甲基-N-(甲基- d_3)-5-硝基茶酰胺 **39b** (142 mg, 0.71 mmol)溶解于 5 mL 醋酸中, 0°C 搅拌下将锌粉加入反应液中, 逐渐升温至室温搅拌 1 h。TLC 监测至反应完全, 反应液过滤并浓缩得到标题化合物 5-氨基-4-甲基-N-(甲基- d_3)吡啶啉酰胺 **39c** (黄色固体, 80 mg, 产率 60%)。

LC-MS m/z (ESI)= **169.20** [M+1]

第三步:

4-甲基-N-(甲基-d3)-5-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶甲酸酰胺(化合物39)

4-methyl-N-(methyl-d3)-5-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)picolinamide

采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物4-甲基-N-(甲基-d3)-5-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶甲酸酰胺化合物39(白色固体, 16 mg, 产率21.1%)。

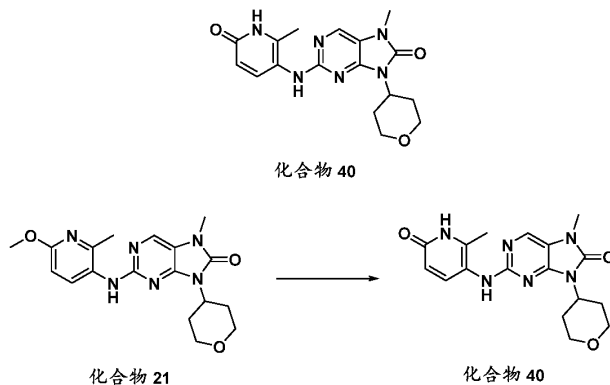
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.67 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 401.20 [M+1]

实施例40

7-甲基-2-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物40)

7-methyl-2-((2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将2-((6-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物21 (400 mg, 1.08 mmol)、氯化锂(228.88 mg, 5.40 mmol)、对甲苯磺酸 (1.03 g, 5.40 mmol)溶于DMF (10 mL), 在120℃搅拌1小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)得到标题化合物7-甲基-2-((2-甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物40(白色固体, 200 mg, 产率51.97%)。

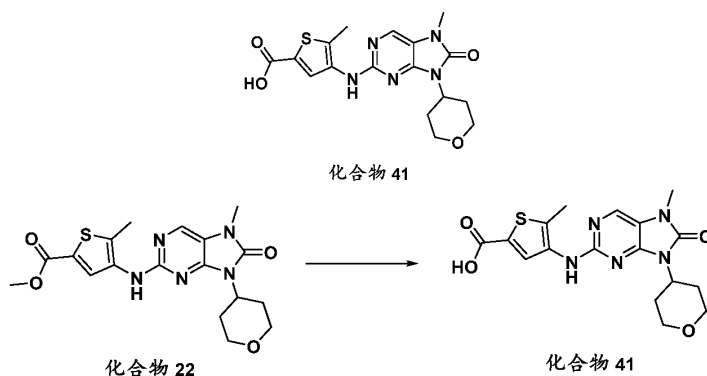
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 357.20 [M+1]

实施例41

5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂环丁-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸(化合物41)

5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)thiophene-2-carboxylic acid



将5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂环丁-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸甲酯化合物**22** (0.78 g, 1.93 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)、水(10 mL)中,加入氢氧化锂(0.09 g, 3.86 mmol),室温搅拌1小时。TLC监测至反应结束,浓缩除去四氢呋喃,用6N盐酸调pH至5左右,有白色固体析出,过滤,滤饼用石油醚洗两次,搜集固体得到标题化合物5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂环丁-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸化合物**41** (棕色固体, 0.4 g, 产率53.22%)。

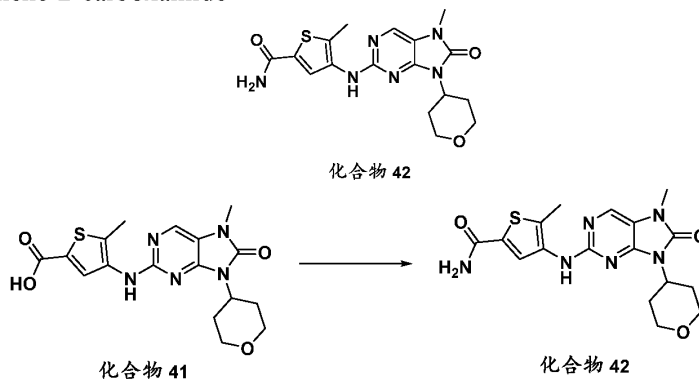
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.67 - 1.63 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **390.10** [M+1]

实施例42

5-甲基-4-[(7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酰胺 (化合物**42**)

5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)thiophene-2-carboxamide



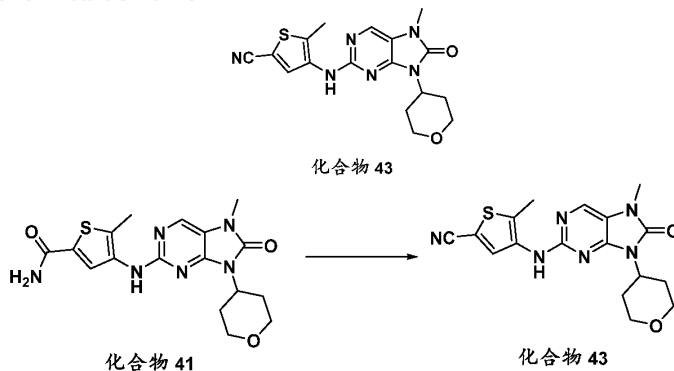
将5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂环丁-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酸化合物**41** (0.3g, 0.77 mmol)溶解于无水二氯甲烷(20 mL)中,加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺,将反应混合物冷却至0°C搅拌5分钟后,将草酰氯(0.1 mL, 1.16 mmol)滴加到反应混合物中,升至室温搅拌反应4小时。TLC监测至反应结束,减压浓缩搜集固体,冰浴下将所得固体加入二氯甲烷/氨水(10: 1) 11 mL中,混合物室温搅拌1 h后减压浓缩得粗品,粗品经中压制备分离纯化后得标题化合物5-甲基-4-[(7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-羧酰胺化合物**42** (白色固体, 140 mg, 产率 46%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.42- 4.34 (m, 1H), 3.95 (dd, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.65 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 389.20 [M+1]**实施例43**

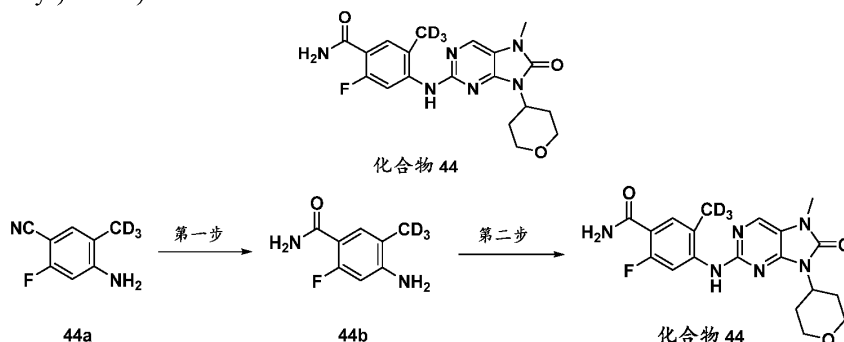
5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)噻吩-2-腈 (化合物43)

5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)thiophene-2-carbonitrile



将 5-甲基-4-[(7-甲基-9-(氧杂环丁-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-甲酰胺化合物 42 (80 mg, 0.21 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 0℃ 搅拌下加入吡啶 (70 mg, 0.84 mmol) 和三氟乙酸酐 (130 mg, 0.63 mmol) 反应 0.5 小时, TLC 监测至反应完全, 向反应液中加入甲醇 (10 mL) 淬灭反应, 浓缩得到粗品, 经中压制备分离纯化 (30% 水/乙腈) 得标题化合物 5-甲基-4-[(7-甲基-9-(4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]噻吩-2-腈化合物 43 (浅黄色固体, 20 mg, 产率 25.71%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 371.10 [M+1]**实施例44**2-氟-5-(甲基- d_3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物44)2-fluoro-5-(methyl- d_3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

第一步:

4-氨基-2-氟-5-(甲基- d_3)苯甲酰胺 (44b)4-amino-2-fluoro-5-(methyl- d_3)benzamide将4-氨基-2-氟-5-(甲基- d_3)苯甲腈44a (678 mg, 4.72 mmol)溶于DMSO(2 mL)中, 室

温搅拌下缓慢滴加双氧水(3 mL)反应2 小时。TLC监测至反应完全, 将反应液倒入纯净水(15 mL)中, 大量固体析出, 过滤后减压旋干溶剂, 得到标题化合物4-氨基-2-氟-5-(甲基-d3)苯甲酰胺**44b** (黄色固体, 609 mg, 产率75%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.68 (s, 2H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI})=172.10$ $[\text{M}+1]$

第二步:

2-氟-5-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**44**)

2-fluoro-5-(methyl-d3)-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-氟-5-(甲基-d3)-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**44**(浅黄色固体, 120 mg, 产率27%)。

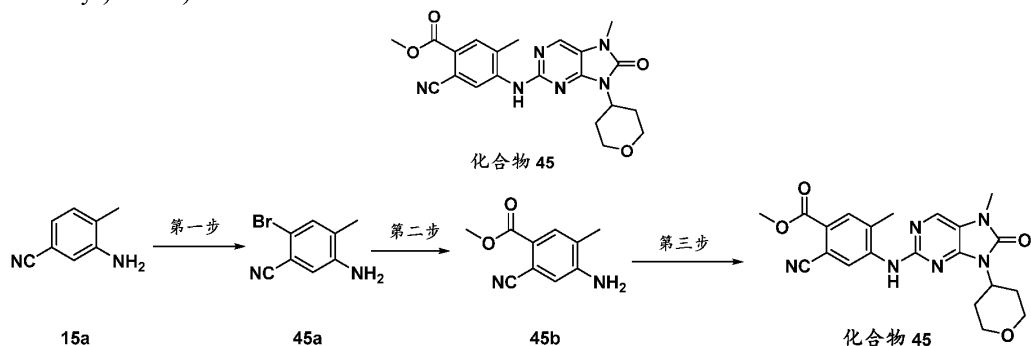
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI})=404.20$ $[\text{M}+1]$

实施例45

2-氨基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸酯 (化合物**45**)

2-cyano-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzoate



第一步:

5-氨基-2-溴-4-甲基苄腈 (**45a**)

5-amino-2-bromo-4-methylbenzonitrile

将5-氨基-4-甲基苄腈 **15a** (2.5 g, 18.9 mmol)溶于DMF(15 mL)中, 加入NBS(3.37 g, 18.9 mmol)室温搅拌0.5 小时。TLC监测至反应完全, 将反应液倒入到纯净水(100 mL)中, 析出大量固体, 过滤后减压旋干, 得到标题化合物5-氨基-2-溴-4-甲基苄腈**45a** (黄色固体, 3.5 g, 产率87.5%)。

LC-MS $m/z(\text{ESI})=210.90$ $[\text{M}+1]$

第二步:

4-氨基-2-氰基-5-甲基苯甲酸甲酯 (**45b**)

methyl 4-amino-2-cyano-5-methylbenzoate

将5-氨基-2-溴-4-甲基苄腈**45a** (3.5 g, 16.6 mmol)溶于甲苯(15 mL)和甲醇(15 mL)中,

再加入4-二甲氨基吡啶(2.0 g, 16.6 mmol)、醋酸钨(186 mg, 0.83mmol)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(961 mg, 1.66 mmol), 氮气置换4次后, 再迅速倒入八碳基合二钴(2.84 g, 8.3 mmol), 反应混合液于100℃回流反应4小时。TLC监测至反应结束, 将混合液经柱层析分离纯化得到标题化合物4-氨基-2-氰基-5-甲基苯甲酸甲酯**45b** (黄色固体, 500 mg, 产率 15.9%)。

LC-MS m/z (ESI)= **191.10** [M+1]

第三步:

2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸酯 (化合物**45**)

2-cyano-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzoate

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸酯化合物**45**(浅黄色固体, 502 mg, 产率45%)。

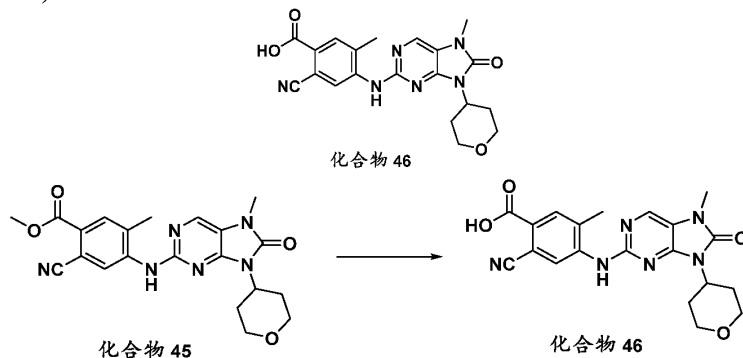
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 -3.42 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **423.20** [M+1]

实施例46

2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸 (化合物**46**)

2-cyano-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino) benzoic acid



将2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸酯化合物**45** (200 mg, 0.47 mmol)加入到四氢呋喃(2 mL)和水(2 mL)混合溶液中, 再加入一水氢氧化锂(94 mg, 2.35 mmol)于室温搅拌过夜。TLC监测反应完成后, 于冰浴下用浓盐酸调节pH值至5左右, 减压旋干溶剂后经柱层析分离纯化得到标题化合物2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸化合物**46** (浅黄色固体, 90 mg, 产率47%)。

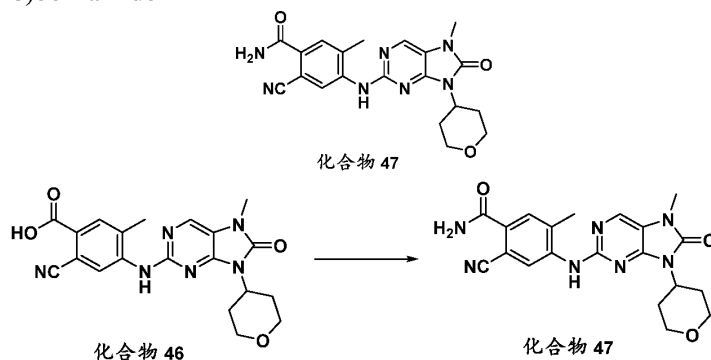
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.39 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.57-2.55 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **409.20** [M+1]

实施例47

2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物47)

2-cyano-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



将2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸化合物46(75 mg, 0.183 mmol)加入到2 mL四氢呋喃中, 再加入HATU(104 mg, 0.275 mmol)和三乙胺(28 mg, 0.275 mmol)于室温搅拌0.5 h, 再缓慢滴加2 mL氨的1,4-二氧六环溶液(0.5 M in 1,4-dioxane)。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经柱层析纯化得到目标化合物2-氰基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物47 (浅黄色固体, 42 mg, 产率56%)。

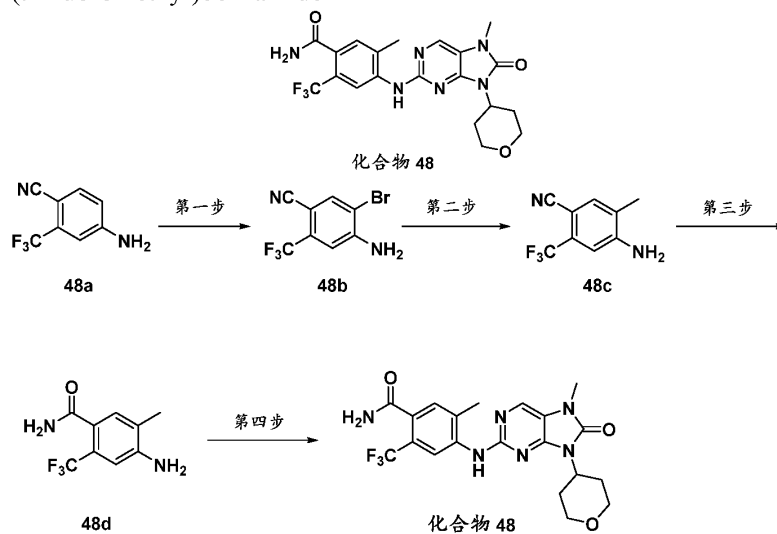
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.52-2.50(m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.72-1.67 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 408.20 [M+1]

实施例48

5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物48)

5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-(trifluoromethyl)benzamide



第一步:

4-氨基-5-溴-2-(三氟甲基)苄腈 (**48b**)

4-amino-5-bromo-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

将4-氨基-2-三氟甲基苄腈**48a** (1.1 g, 5.9 mmol)溶于DMF(10 mL)中, 再加入NBS(1.05 g, 5.9 mmol)室温搅拌反应0.5 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入到纯净水(100 mL)中, 析出大量固体, 过滤后减压旋干得到标题化合物4-氨基-5-溴-2-(三氟甲基)苄腈**48b** (黄色固体, 1.5 g, 产率96.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.90(s, 2H)。LC-MS m/z(ESI)= **264.90** [M+1]

第二步:

4-氨基-5-甲基-2-(三氟甲基)苄腈 (**48c**)

4-amino-5-methyl-2-(trifluoromethyl)benzonitrile

将4-氨基-5-溴-2-(三氟甲基)苄腈**48b** (1.5 g, 5.66 mmol)加入到1,4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL)混合溶液中, 再加入甲基硼酸(3.4 g, 56.6 mmol)、碳酸钾(2.3 g, 17 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(417 mg, 0.57 mmol), 氮气置换4次后, 回流反应5 小时。TLC监测至反应结束, 反应混合液经柱层析分离纯化得到标题化合物4-氨基-5-甲基-2-(三氟甲基)苄腈**48c** (黄色固体, 850 mg, 产率75.2%)。

LC-MS m/z(ESI)= **201.20** [M+1]

第三步:

4-氨基-5-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺 (**48d**)

4-amino-5-methyl-2-(trifluoromethyl)benzamide

将4-氨基-2-三氟甲基-5-甲基-苯甲腈**48c** (850 mg, 4.25 mmol)溶于DMSO(2 mL)中, 再加入碳酸钾(117 mg, 0.85 mmol), 在室温下缓慢滴加双氧水(3 mL), 搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入到纯净水(15 mL)中, 大量固体析出, 过滤后减压旋干, 得到标题化合物4-氨基-5-甲基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺**48d** (黄色固体, 312 mg, 产率33.6%)。

LC-MS m/z(ESI)= **219.20** [M+1]

第四步:

5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物**48**)

5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-(trifluoromethyl)benzamide

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺化合物**48** (浅黄色固体, 25 mg, 产率8.0%)。

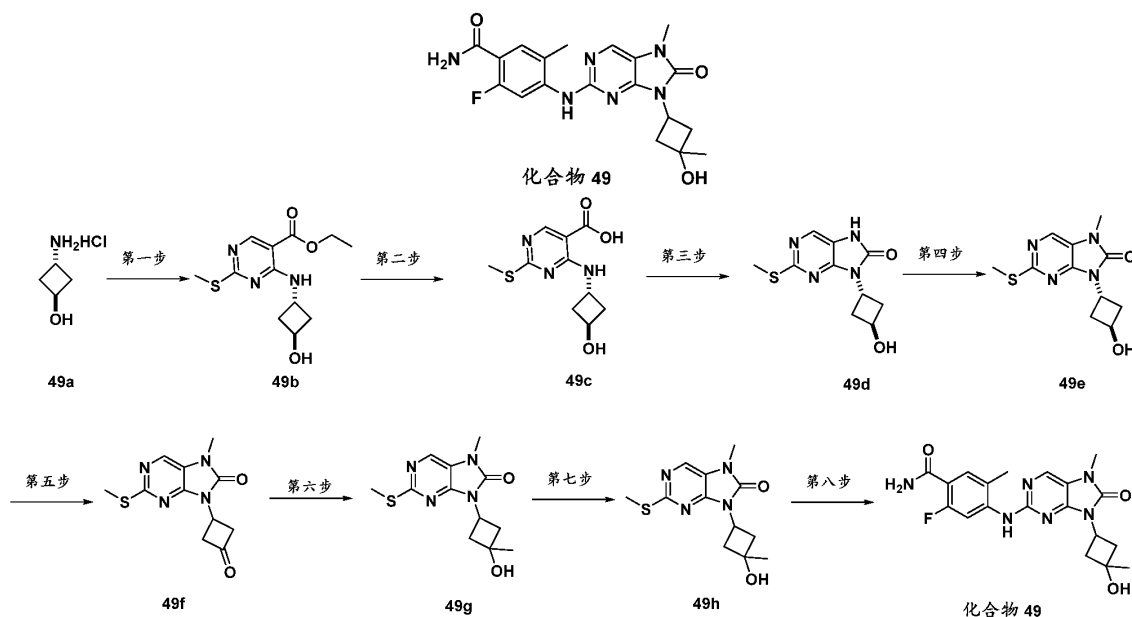
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.47-2.43(m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.75 - 1.59 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **451.20** [M+1]

实施例49

2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物49)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**49b**)

ethyl 4-((trans-3-hydroxycyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将反-3-氨基环丁烷-1-醇盐酸盐**49a** (15.00 g, 303.45 mmol)溶于乙腈(200 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(41.92 g, 303.45 mmol)、4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(28.24 g, 121.38 mmol), 升温至常温搅拌反应20小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入大量水, 析出白色固体, 硅藻土过滤后浓缩干燥得到标题化合物4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**49b** (白色固体, 30 g, 产率87.23%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (t, 4H), 1.30 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 284.10 [M+1]

第二步:

4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (**49c**)

4-((trans-3-hydroxycyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**49b** (30 g, 105.88 mmol)溶解于甲醇/水(150 mL/150 mL)中, 加入氢氧化钠(6.4 g, 158.82 mmol), 常温搅拌反应12小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉甲醇后加入2N HCl调节pH至4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**49c** (白色固体, 25 g, 产率92.49%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.55 - 4.61 (m, 1H), 4.23 - 4.33 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.20 - 2.26 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= 256.10 [M+1]

第三步:

9-(反-3-羟基环丁基)-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**49d**)

9-(trans-3-hydroxycyclobutyl)-2-(methylthio)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((反-3-羟基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 **49c** (25 g, 97.93 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(250 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(11.89 g, 117.51 mmol)和叠

氮磷酸二苯酯(32.34 g, 117.51 mmol)反应1小时, 升温至90℃回流反应5小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水, 析出大量固体, 过滤干燥得到标题化合物9-(反-3-羟基环丁基)-2-(甲硫)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49d** (白色固体, 20 g, 产率80.95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 253.10 [M+1]

第四步:

9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**49e**)

9-(trans-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-2-(methylthio)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(反-3-羟基环丁基)-2-(甲硫)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **49d** (18 g, 71.35 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(9 g, 71.35 mmol)和碳酸铯(23.25 g, 71.35 mmol)反应1小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 加入乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层经甲醇重结晶得到标题化合物9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49e** (白色固体, 16 g, 产率84.21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.56 - 4.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 267.10 [M+1]

第五步:

7-甲基-2-(甲硫基)-9-(3-氧代环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**49f**)

7-methyl-2-(methylthio)-9-(3-oxocyclobutyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **49e** (2.0 g, 7.51 mmol)溶解于二氯甲烷(10 mL)中, 常温搅拌下加入戴森-马丁氧化剂(4.78 g, 11.26 mmol)反应4小时。TLC监测反应完成, 随后加入饱和碳酸氢钠和二氯甲烷萃取, 浓缩有机层析出固体, 过滤结晶得到标题化合物7-甲基-2-(甲硫基)-9-(3-氧代环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49f** (白色固体, 1.58 g, 产率79.6%)。

LC-MS m/z (ESI)= 253.10 [M+1]

第六步:

9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**49g**)

9-(3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-7-methyl-2-(methylthio)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将7-甲基-2-(甲硫基)-9-(3-氧代环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **49f** (1.07 g, 4.05 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL), 在0℃搅拌下缓慢加入3 M 甲基溴化镁(4.7 mL, 14.17 mmol)反应2.5小时。TLC监测反应完成, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 再加入二氯甲烷萃取, 浓缩有机层, 经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=120:1)得到标题化合物9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49g** (白色固体, 820 mg, 产率72.25%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 281.10 [M+1]

第七步:

9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲基亚磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**49h**)

9-(3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-7-methyl-2-(methylsulfinyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **49g** (710 mg,

2.53 mmol)溶解于二氯甲烷(5 mL)中, 常温搅拌下加入间氯过氧苯甲酸 (568 mg, 3.29 mmol)反应3 h。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠和二氯甲烷萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)= 20:1)得到标题化合物9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲基亚磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49h** (白色固体, 200 mg, 产率26.65%)。

LC-MS m/z(ESI)= 297.10 [M+1]

第八步:

2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物49)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxy-3-methylcyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-2-(甲基亚磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**49h** (100 mg, 0.34 mmol)、4-氨基-3-甲基-2氟苯甲酰胺中间体2 (284 mg, 1.69 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 再加入碳酸铯(330 mg, 1.01 mmol)逐步升温至80℃搅拌3小时。TLC监测反应完成, 将反应液倒入到30 mL纯水中, 加入乙酸乙酯萃取, 过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**49-1** (白色固体, 12 mg, 产率8.88%)以及化合物**49-2**(白色固体, 20 mg, 产率14.80%)。

化合物**49-1**:

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.35 - 2.30 (m, 2H), 1.36 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 401.20 [M+1]

化合物**49-2**:

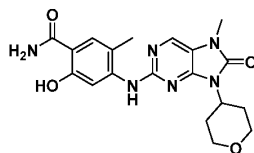
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 401.20 [M+1]

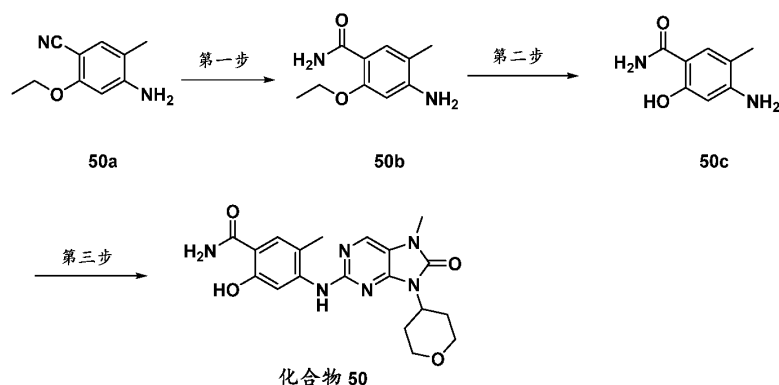
实施例50

2-羟基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物50)

2-hydroxy-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



化合物 50



第一步:

4-氨基-2-乙氧基-5-甲基苯甲酰胺 (**50b**)

4-amino-2-ethoxy-5-methylbenzamide

将4-氨基-2-乙氧基-5-甲基苯甲腈**50a** (1.0 g, 5.67 mmol)溶于乙醇(15 mL)和二甲亚砜(1 mL)混合溶剂中, 再加入1 N氢氧化钠溶液(3 mL), 室温下缓慢滴加双氧水(3 mL)搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入到饱和亚硫酸钠溶液(20 mL)中, 室温搅拌2小时析出大量固体, 过滤后减压旋干得到标题化合物4-氨基-2-乙氧基-5-甲基苯甲酰胺**50b** (黄色固体, 510 mg, 产率48.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.04 (q, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.37 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **195.20** [M+1]

第二步:

4-氨基-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺 (**50c**)

4-amino-2-hydroxy-5-methylbenzamide

将4-氨基-2-乙氧基-5-甲基苯甲酰胺**50b** (510 mg, 2.63 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 反应液降温至0℃, 缓慢滴加三溴化硼溶液(13.1 mL, 1M in THF), 升温至室温反应16小时。TLC监测至反应结束, 加入乙酸乙酯(20 mL)和饱和氯化铵溶液(20 mL), 搅拌0.5 h后, 萃取有机相, 浓缩后用无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到标题化合物4-氨基-2-羟基-5-甲基苯甲酰胺**50c** (黄色固体, 350 mg, 产率80.1%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 1.96 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **167.20** [M+1]

第三步:

2-羟基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**50**)

2-hydroxy-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-羟基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**50**(白色固体, 35 mg, 产率46.9%)。

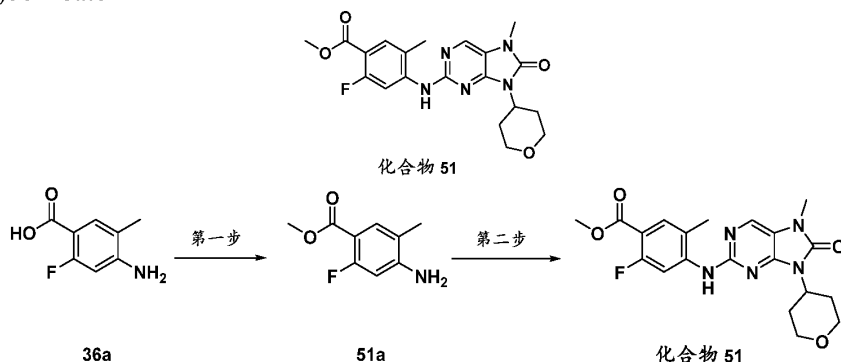
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.47-4.39 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **399.20** [M+1]

实施例51

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸甲酯 (化合物51)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzoate



第一步:

4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯 (51a)

methyl 4-amino-2-fluoro-5-methylbenzoate

将4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酸36a (1.0 g, 5.91 mmol)溶于甲醇(6 mL)中, 再滴加4滴浓硫酸, 反应液加热至60℃回流反应2 h。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤一次后, 再用无水硫酸钠干燥, 浓缩经柱层析分离纯化(PE:EA(v/v)=5:1)得到标题化合物4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酸甲酯51a (浅黄色固体, 0.8 g, 产率43.7%)。

LC-MS m/z (ESI)= 184.20 [M+1]

第二步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸甲酯 (化合物51)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzoate

采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸甲酯化合物51(白色固体, 239 mg, 产率79.8%)。

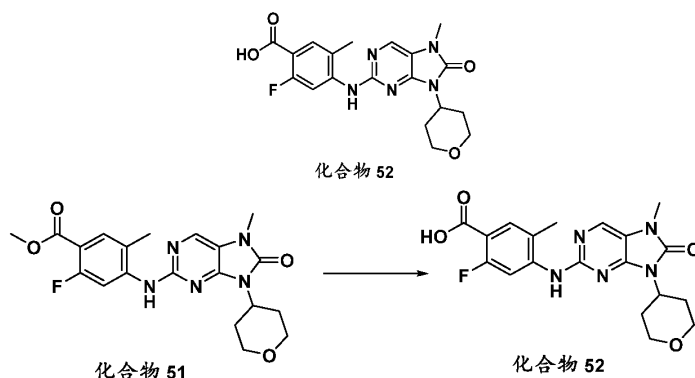
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 402.20 [M+1]

实施例52

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸 (化合物52)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino) benzoic acid



将2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸甲酯化合物**51** (300 mg, 0.75 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中, 再加入氢氧化钠溶液(80 mg溶于3 mL水中), 反应液加热至50℃反应2小时。TLC监测至反应结束, 用2 N盐酸调节pH至5左右, 减压旋除四氢呋喃, 大量固体析出, 过滤后固体经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酸化合物**52** (白色固体, 162 mg, 产率56.0%)。

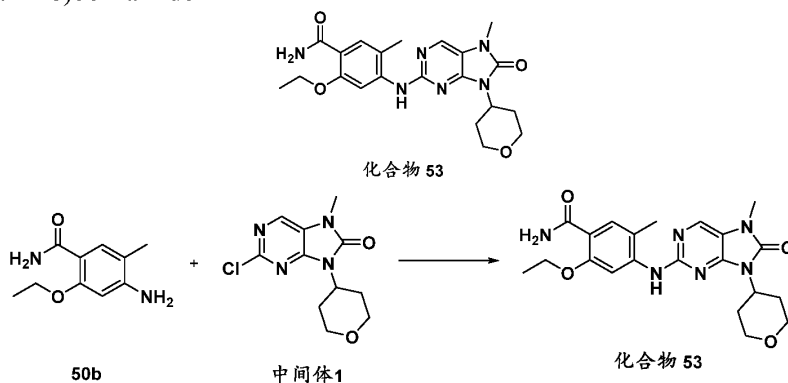
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.67-2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **388.20** [M+1]

实施例53

2-乙氧基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**53**)

2-ethoxy-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-乙氧基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**53** (浅黄色固体, 35 mg, 产率12.1%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.17 (q, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.41 (t, 3H)。

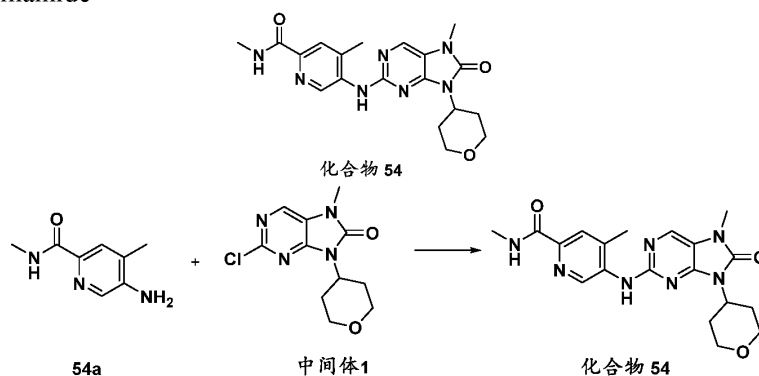
LC-MS m/z (ESI)= **413.20** [M+1]

实施例54

N,4-二甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)

吡啶酰胺 (化合物54)

N,4-dimethyl-5-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)picolinamide



采用化合物1的合成方法制备得到标题化合物N,4-二甲基-5-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)吡啶酰胺化合物**54** (浅黄色固体, 30 mg, 产率23.2%)。

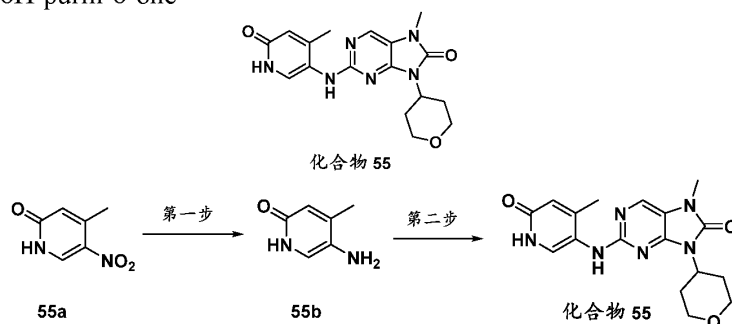
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 8.93 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.83 (d, 3H), 2.43-2.37 (m, 5H), 2.15 (s, 3H), 1.68 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **398.10** [M+1]

实施例55

7-甲基-2-((4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物55)

7-methyl-2-((4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

5-氨基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮 (**55b**)

5-amino-4-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one

将4-甲基-5-硝基吡啶-2(1H)-酮**55a** (5.0 g, 32.44 mmol)和铁粉(9.0 g, 162.2 mmol)加入干燥的反应瓶, 用乙醇/水=10/1(110 mL)混匀, 然后滴加稀盐酸(7 mL, 2 mol/L), 在85℃反应3 小时。TLC监测至反应结束, 过滤反应液, 用适量乙醇洗涤滤饼, 浓缩滤液后用饱和碳酸氢钠调节pH 8左右, 经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1)得到标题化合物5-氨基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮**55b** (墨绿色固体, 2.5 g, 产率62.08%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.02 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = **125.10** [M+1]

第二步:

7-甲基-2-((4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物55)

7-methyl-2-((4-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮55b (200 mg, 0.74 mmol)、5-氨基-4-甲基吡啶-2(1H)-酮(185 mg, 1.48 mmol)、碳酸铯(525 mg, 1.48 mmol)和Brettphos G3 Pd(67 mg, 0.074 mmol)加入干燥的反应瓶, 再加入1,4-二氧六环(20 mL), 氮气置换三次, 在110℃下反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=20:1)得到标题化合物7-甲基-2-((4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物55 (黄色固体, 38 mg, 产率10.02%)。

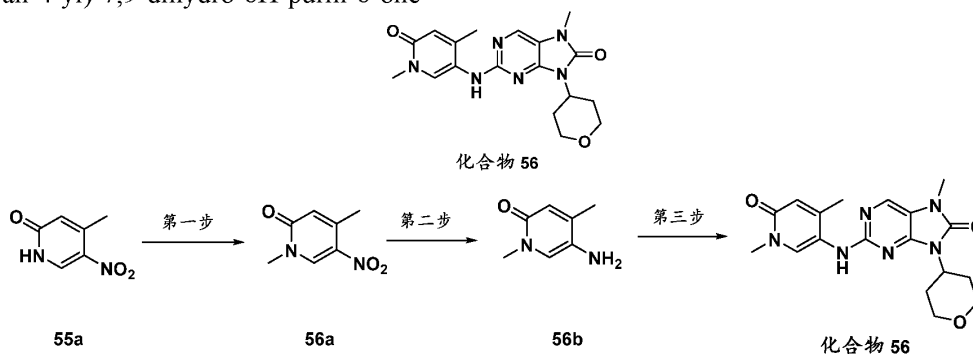
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.64-1.60 (m, 2H)

LC-MS *m/z* (ESI) = 357.20 [M+1]

实施例56

2-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (化合物56)

2-((1,4-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



第一步:

1,4-二甲基-5-硝基-3,4-二氢吡啶-2-2(1H)-酮 (56a)

1,4-dimethyl-5-nitro-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one

将4-甲基-5-硝基吡啶-2(1H)-酮55a (5.0 g, 32.44 mmol)和碳酸钾(9.0 g, 48.66 mmol)加入干燥的反应瓶, 用DMF混匀, 在0℃下滴加碘甲烷(3 mL, 64.88 mmol), 升至室温反应3 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液过滤, 滤液用水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 得到标题化合物1,4-二甲基-5-硝基-3,4-二氢吡啶-2-2(1H)-酮56a (黄色固体, 5.2 g, 产率95.41%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.62 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.56-2.53 (m, 3H)。

LC-MS *m/z* (ESI) = 169.10 [M+1]

第二步:

5-氨基-1,4-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (**56b**)

5-amino-1,4-dimethyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one

将1,4-二甲基-5-硝基吡啶-2(1H)-酮 **56a** (5.2 g, 30.92 mmol)和铁粉(9.0 g, 154.62 mmol)加入干燥的反应瓶,用乙醇/水=10/1(110 mL)混匀,再加入稀盐酸(10 mL, 2 mol/L),在85℃反应3 小时。TLC监测至反应结束,过滤后用适量乙醇洗涤滤饼,浓缩滤液,用饱和碳酸氢钠调节pH至8左右,使用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=10:1),得到标题化合物5-氨基-1,4-二甲基吡啶-2(1H)-酮**56b** (墨绿色固体, 2.5 g, 产率58.55%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = **141.10** [M+1]

第三步:

2-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物**56**)

2-((1,4-dimethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**56b** (200 mg, 0.74 mmol)、5-氨基-1,4-二甲基-3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮(206 mg, 1.48mmol)、碳酸铯(525 mg, 1.48 mmol)和Brettphos G3 Pd(67 mg, 0.074 mmol)加入干燥的反应瓶,再加入1,4-二氧六环(20 mL),氮气置换三次,在110℃下反应2.5 小时。TLC监测至反应结束,将反应液浓缩,使用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(v/v)=20:1),得到标题化合物7-甲基-2-((4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**56** (黄色固体, 97 mg, 产率35.36%)。

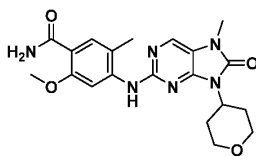
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.42 (d, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **371.20** [M+1]

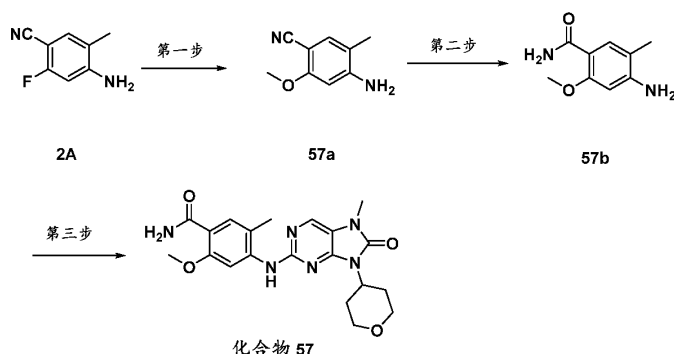
实施例57

2-甲氧基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**57**)

2-methoxy-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



化合物 57



第一步:

4-氨基-2-甲氧基-5-甲基苯甲腈 (**57a**)

4-amino-2-methoxy-5-methylbenzonitrile

将4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲腈**2A** (1.0 g, 6.67 mmol)溶于甲醇(10 mL)和纯净水(2 mL)的混合溶液中, 再加入氢氧化钾(1.50 g, 26.68 mmol), 反应液回流反应4 小时。TLC 监测至反应完成后, 加入20 mL纯净水, 减压旋除甲醇, 再用乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到4-氨基-2-甲氧基-5-甲基苯甲腈**57a** (白色固体, 300 mg, 产率27.8%)。

LC-MS m/z(ESI)= **163.10** [M+1]

第二步:

4-氨基-2-甲氧基-5-甲基苯甲酰胺 (**57b**)

4-amino-2-methoxy-5-methylbenzamide

将4-氨基-2-甲氧基-5-甲基苯甲腈**57a** (300 mg, 1.85 mmol)、碳酸钾(51 mg, 0.37 mmol)溶于DMSO(1 mL)中, 再于室温缓慢滴加双氧水(2 mL), 搅拌反应2 小时。TLC 监测至反应结束, 将反应液倒入到纯净水(10 mL)中, 大量固体析出, 过滤后减压旋干, 得到标题化合物4-氨基-2-甲氧基-5-甲基苯甲酰胺**57b** (黄色固体, 256 mg, 产率76.7%)。

LC-MS m/z(ESI)= **181.10** [M+1]

第三步:

2-甲氧基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**57**)

2-methoxy-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物2-甲氧基-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**57** (白色固体, 35 mg, 产率12.1%)。

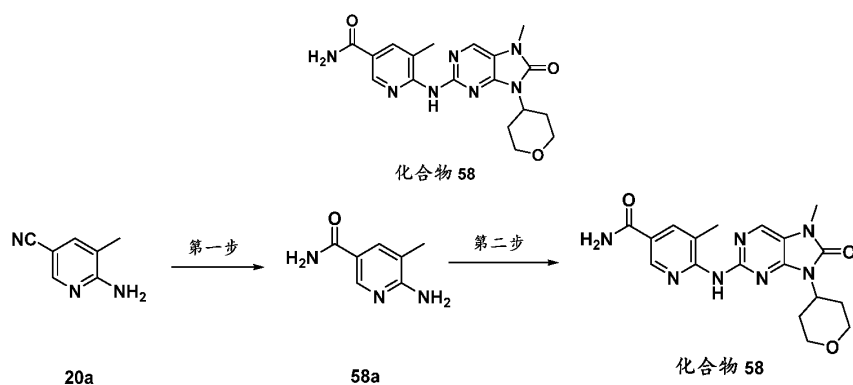
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.60 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.68 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **413.20** [M+1]

实施例58

5-甲基-6-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)烟酰胺 (化合物**58**)

5-methyl-6-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)nicotinamide



第一步:

6-氨基-5-甲基烟酰胺 (**58a**)

6-amino-5-methylnicotinamide

将6-氨基-5-甲基烟腈**20a** (300 mg, 2.2 mmol)、碳酸钾(46 mg, 0.33 mmol)溶于1 mL 二甲亚砜中, 冰浴下加入双氧水300 μ L, 随后逐步升温至60 $^{\circ}$ C搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液加入5 mL水中, 有白色固体析出, 过滤并将滤饼中的水分旋干, 得到标题化合物6-氨基-5-甲基烟酰胺**58a** (白色固体, 200 mg, 产率58%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.04 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **152.10** [M+1]

第二步:

5-甲基-6-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)烟酰胺 (化合物**58**)

5-methyl-6-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)nicotinamide

采用化合物**1**的合成方法制备得到标题化合物5-甲基-6-((7-甲基-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)烟酰胺化合物**58** (白色固体, 17 mg, 产率13.1%)。

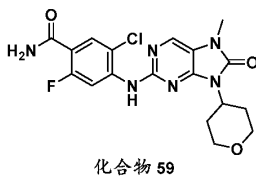
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.94 (dd, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.22(s,3H), 1.63(dd, 2H)。

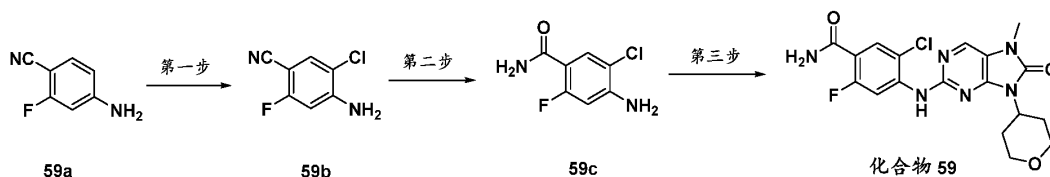
LC-MS m/z (ESI)= **384.20** [M+1]

实施例59

5-氯-2-氟-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**59**)

5-chloro-2-fluoro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide





第一步:

4-氨基-5-氯-2-氟苄腈 (**59b**)

4-amino-5-chloro-2-fluorobenzonitrile

将4-氨基-2-氟苄腈**59a** (10.0 g, 73.46 mmol)溶解于乙腈(100 mL), 冰浴下加入N-氯代丁二酰亚胺(10.79 g, 80.81 mmol), 反应逐步恢复至室温并加热至80℃反应3 小时。TLC监测至反应结束, 反应液直接倒入400 mL水中, 加入200 mL乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 干燥浓缩得标题化合物4-氨基-5-氯-2-氟苄腈**59b** (白色固体, 6 g, 产率46.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79-7.77 (m, 2H), 6.78(s, 2H), 6.66 (d, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **171.10** [M+1]

第二步:

4-氨基-5-氯-2-氟苯甲酰胺 (**59c**)

4-amino-5-chloro-2-fluorobenzamide

将4-氨基-5-氯-2-氟苄腈 **59b** (500 mg, 2.93 mmol) 溶于1 M 氢氧化钠(14.66 mL)和甲醇(1.19 mL)中, 将液体加热至40℃, 随后滴加入30%双氧水(0.3 mL), 保持温度继续反应16 小时。TLC 监测至反应结束, 直接将反应液加水(50 mL)稀释, 加入乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水清洗有机相, 干燥, 浓缩后经硅胶柱色谱分离纯化得到标题化合物4-氨基-5-氯-2-氟苯甲酰胺**59c** (280 mg, 白色固体, 产率50.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.57 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.18 (s, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **189.10** [M+1]

第三步:

5-氯-2-氟-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (**化合物59**)

5-chloro-2-fluoro-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将4-氨基-5-氯-2-氟苯甲酰胺**59c** (280.74 mg, 1.49 mmol)、2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮中间体**1** (200 mg, 0.74 mmol)、碳酸铯(485 mg, 1.49 mmol)、[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钨(II)甲磺酸酯(67.4 mg, 0.07 mmol)溶解于二氧六环(10 mL), 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)得到化合物5-氯-2-氟-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺**化合物59** (白色固体, 40 mg, 产率12.77 %)。

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H)。

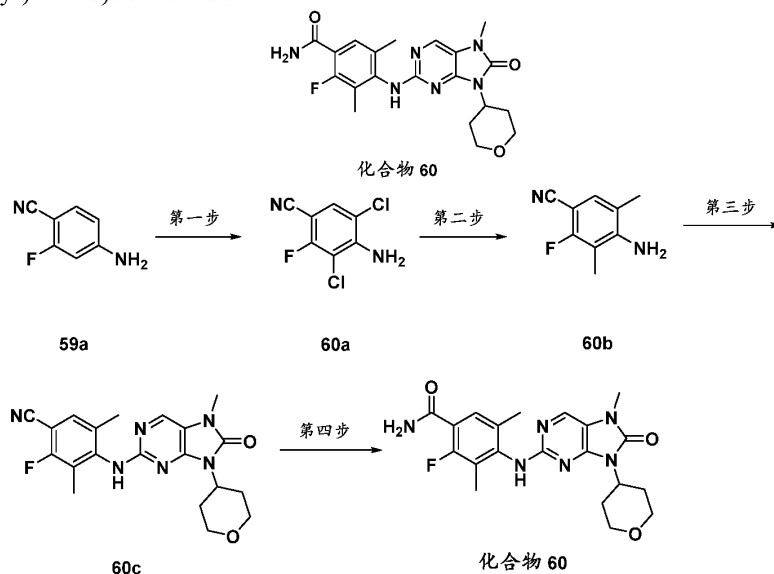
LC-MS m/z(ESI)= **421.10** [M+1]

实施例60

2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)

基)苯甲酰胺(化合物60)

2-fluoro-3,5-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-氨基-3,5-二氯-2-氟苄腈 (**60a**)

4-amino-3,5-dichloro-2-fluorobenzonitrile

将4-氨基-2-氟苄腈**59a** (10.0 g, 73.46 mmol)溶解于乙腈(100 mL), 冰浴下加入N-氯代丁二酰亚胺(21 g, 160 mmol), 反应逐步恢复至室温并加热至80℃反应3 小时。TLC监测至反应结束, 反应液直接倒入400 mL水中, 加入200 mL乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 干燥浓缩得标题化合物4-氨基-3,5-二氯-2-氟苄腈 **60a** (白色固体, 7g, 产率46.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, 1H), 7.03 (s, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **205.10** [M+1]

第二步:

4-氨基-2-氟-3,5-二甲基苄腈 (**60b**)

4-amino-2-fluoro-3,5-dimethylbenzonitrile

将4-氨基-3,5-二氯-2-氟苄腈 **60a** (7 g, 34.14 mmol)、甲基硼酸(20.44 g, 341.44 mmol)、磷酸钾(36.24 g, 170.72 mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(4.88 g, 10.24 mmol)、醋酸钯(1.15 g, 5.12 mmol)溶于二氧六环(100 mL), 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4小时。TLC检测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体经硅胶柱色谱分离提纯得到标题化合物4-氨基-2-氟-3,5-二甲基苄腈**60b** (白色固体, 粗品, 6 g, 产率107%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.14 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **165.10** [M+1]

第三步:

2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈 (**60c**)

2-fluoro-3,5-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzonitrile

将4-氨基-2-氟-3,5-二甲基苄腈**60b** (1.22 g, 7.44 mmol)、2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡

喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮中间体**1** (2.0 g, 7.44 mmol)、碳酸铯(4.85 g, 14.89 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸铯(II)甲磺酸酯(674 mg, 0.74 mmol)溶解于二氧六环(20 mL), 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体经硅胶柱色谱分离提纯得到标题化合物2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈**60c** (413 mg, 黄色固体, 产率14%)。

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (d, 3H), 1.71-1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 397.10 [M+1]

第四步:

2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄甲酰胺 (化合物**60**)

2-fluoro-3,5-dimethyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄腈**60c** (413 mg, 1.04 mmol) 溶于1 M 氢氧化钠(5 mL)和甲醇(10 mL)中, 将液体加热至60℃, 随后滴加入30%双氧水(0.16 mL), 保持温度继续反应4 小时。TLC 监测至反应结束, 直接将反应液加水(50 mL)稀释, 加入乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水清洗有机相, 干燥, 浓缩后经硅胶柱色谱分离纯化得到标题化合物2-氟-3,5-二甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苄甲酰胺化合物**60** (白色固体, 40 mg, 产率9.3%)。

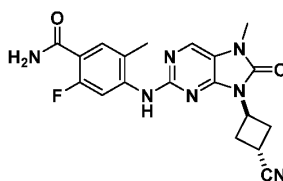
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (d, 3H), 1.67-1.63 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 415.10 [M+1]

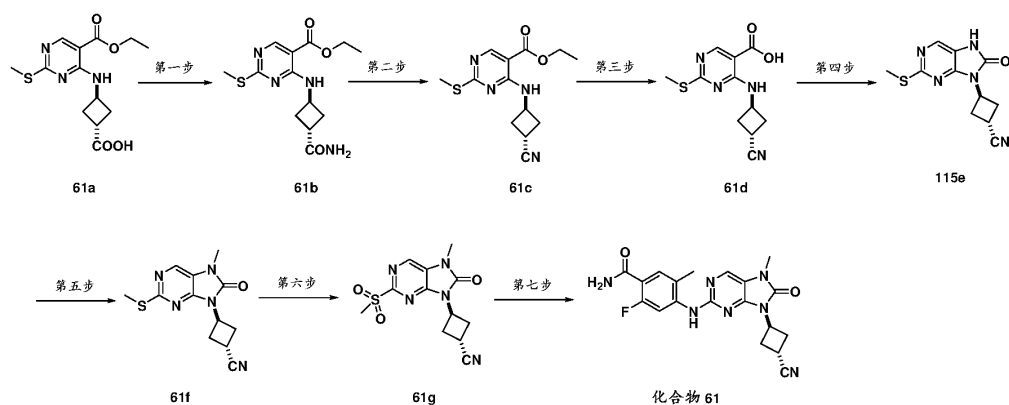
实施例61

4-((9-(反-3-氰基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苄甲酰胺 (化合物**61**)

4-((9-(trans-3-cyanocyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



化合物 61



第一步:

4-((反-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**61b**)

ethyl 4-((trans-3-carbamoylcyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将原料反-3-((5-(乙氧羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酸**61a** (13.0 g, 41.8 mmol)加入到二氯甲烷(130 mL)中, 再加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(19.1 g, 50.2 mmol)和三乙胺(16.9 g, 167.2 mmol), 室温搅拌10 min 后, 再加入氯化铵(6.7 g, 125.4 mmol)反应搅拌2小时。TLC监测反应完成, 反应液加入50 mL饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷, 浓缩有机层用无水硫酸钠, 减压浓缩得到标题化合物粗品4-((反-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**61b** (黄色粘稠液, 12.5 g, 产率96.5%)。

LCMS m/z (ESI)= 311.20 [M+1]

第二步:

4-((反-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**61c**)

ethyl 4-((trans-3-cyanocyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将4-((顺-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**61b** (12.5 g, 40.3 mmol)加入到二氯甲烷(130 mL)中, 再加入吡啶(13.2 g, 167.2 mmol)和三氟醋酸酐(26.3 g, 125.4 mmol)室温搅拌1小时。TLC监测反应完全, 向反应液中加入2 N 盐酸调节pH 值至3, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到标题化合物4-((反-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**61c** (白色固体, 1.7 g, 产率10.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46-2.35 (m, 2H), 1.38(t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 293.20 [M+1]

第三步:

4-((反-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸 (**61d**)

4-((trans-3-cyanocyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**61c** (1.7 g, 5.8 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)混合溶液中, 加入氢氧化锂(487 mg, 11.6 mmol), 室温搅拌1小时。TLC监测反应完全, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物4-((反-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**61d** (白色固体, 1.5 g, 产率97.4%)。

LC-MS m/z (ESI)=265.10 [M+1]

第四步:

反-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**61e**)

trans-3-(2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将4-((反-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**61d** (1.5 g, 5.7 mmol)溶解于N,N-二甲基酰胺(15 mL), 加入三乙胺(576 mg, 5.7 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.57 g, 5.7 mmol), 随后逐步升温至110°C搅拌1.5小时。TLC监测反应完成, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1~1:10), 得到标题化合物反-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61e** (白色固体, 1.0 g, 产率67%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.92-3.92 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 262.10 [M+1]

第五步:

反-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**61f**)

trans-3-(7-methyl-2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将反-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61e** (500 mg, 19.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (5 mL), 在0°C下加入硫酸二甲酯(2.4 g, 19.1 mmol)和碳酸铯(12.5 g, 38.2 mmol), 0°C搅拌0.5小时。TLC监测反应完成, 随后加入50mL水, 有固体析出, 过滤旋干得到标题化合物反-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61f** (白色固体, 462 mg, 产率87.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 4.90-4.02 (m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.37-3.25(m, 2H), 3.25-3.12(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.86-2.75(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 276.10 [M+1]

第六步:

反-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**61g**)

trans-3-(7-methyl-2-(methylsulfonyl)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将反-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61f** (462 mg, 1.67 mmol)溶解于甲醇中(10 mL), 再加入纯净水2 mL, 反应混合液加入过氧单磺酸钾(1.02 g, 1.67 mmol), 反应混合液加热至60°C反应2小时。TLC监测反应完成, 减压旋除甲醇, 再加入5 mL纯水, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取3次后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂得到标题化合物反-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61g** (浅黄色固体, 181 mg, 产率35.9%)。

LC-MS m/z(ESI)= 308.10 [M+1]

第七步:

4-((9-(反-3-氰基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**61**)

4-((9-(trans-3-cyanocyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将反-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61g** (181 mg, 0.59 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺(538 mg, 3.20 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺3 mL中, 氮气保护并换气, 再加入叔丁醇钾(143 mg, 1.28 mmol), 室温搅拌4 h。TLC监测反应完成, 将反应液倒入到30 mL纯水中, 大量黄色固体析出, 过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 得到标题化合物4-((9-(反-3-氰基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**61** (黄色固体, 27

mg, 产率11.6%)。

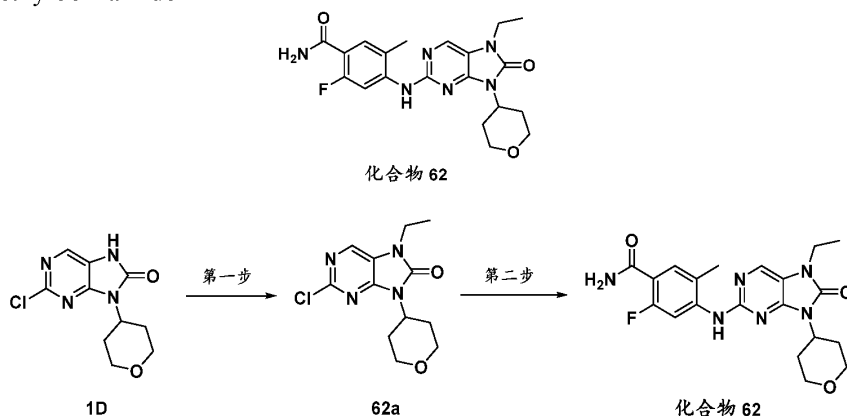
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.49(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.14-5.01(m, 1H), 3.64-3.59(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.26-3.21(m, 2H), 2.78-2.70(m, 2H), 2.32(s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 396.20 [M+1]

实施例62

4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物62)

4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-7-乙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (62a)

2-chloro-7-ethyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮1D (400 mg, 1.57 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(8mL), 在0℃下加入碳酸铯(511 mg, 1.57 mmol)和碘乙烷(293 mg, 1.88 mmol)搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 随后加入10mL水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 旋蒸除去有机溶剂, 得到标题化合物2-氯-7-乙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮62a (白色固体, 290mg, 产率65.32%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 4.50 -4.41 (m, 1H), 3.99 -3.95 (m, 2H), 3.89 (q, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 283.10 [M+1]

第二步:

4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物62)

4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将2-氯-7-乙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮62a (150 mg, 0.53 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (350 mg, 2.12 mmol)、碳酸铯(690 mg, 2.12 mmol)和甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(72 mg, 0.08 mmol)溶于1, 4-二氧六环(5mL)中, 氮气保护换气, 在110℃搅拌反应4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过Pre-HPLC得到标题化合物4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢-

2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**62** (白色固体, 38mg, 产率17.28%)。

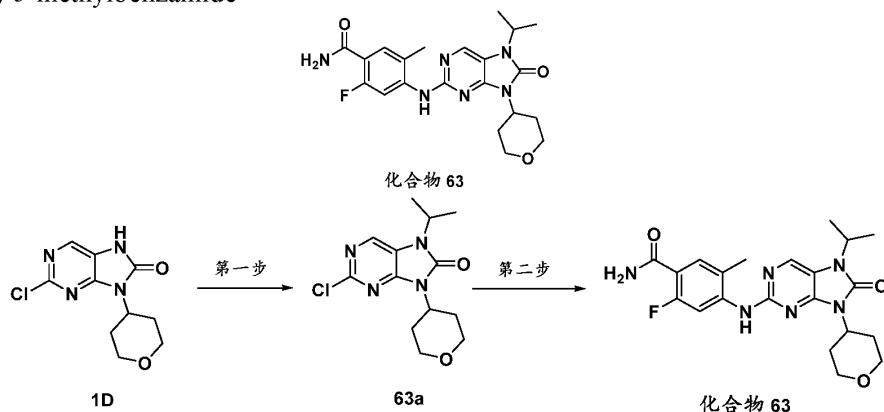
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) 1.71 - 1.68 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **415.20** [M+1]

实施例63

2-氟-4-((7-异丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**63**)

2-fluoro-4-((7-isopropyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-7-异丙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**46a**)

2-chloro-7-isopropyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**1D** (520 mg, 2.04 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在0℃下加入碳酸铯(665 mg, 2.04 mmol)和2-碘丙烷(416 mg, 2.45 mmol)搅拌反应2小时。TLC监测至反应结束, 随后加入20 mL水, 用乙酸乙酯萃取3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物2-氯-7-异丙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**63a** (白色固体, 465mg, 产率76.74%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H), 1.43 (d, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= **297.10** [M+1]

第二步:

2-氟-4-((7-异丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**63**)

2-fluoro-4-((7-isopropyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

采用化合物**62**的合成方法制备得到标题化合物2-氟-4-((7-异丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**63** (白色固体, 58 mg, 产率20.06%)。

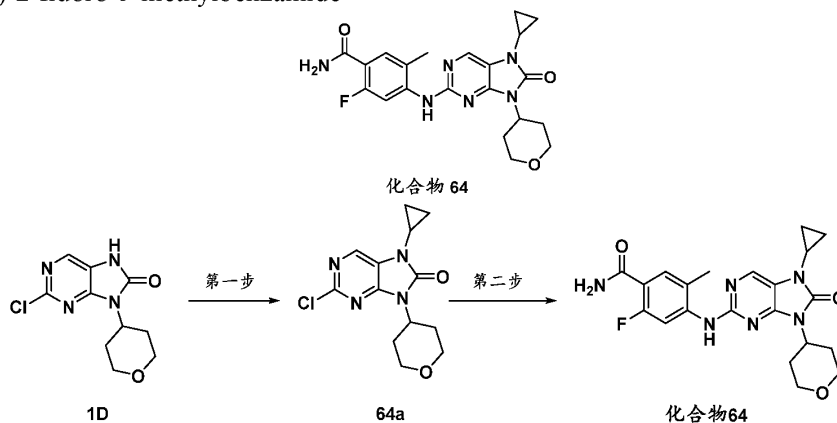
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.17 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 4.11 (dd, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.51 (d, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= **429.20** [M+1]

实施例64

4-((7-环丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物64)

4-((7-cyclopropyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-7-环丙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (64a)

2-chloro-7-cyclopropyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮1D (1 g, 3.9 mmol)、环丙基硼酸(676 mg, 7.8 mmol)、无水醋酸铜(715 mg, 3.9 mmol)、碳酸钾(1.06 g, 7.8 mmol)、1,10-菲罗啉(710 mg, 3.9 mmol)溶解于1,2-二氯乙烷(12 mL)中, 敞口反应, 加热至70℃搅拌6 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3/1)得到标题化合物 2-氯-7-环丙基-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 64a (白色固体, 690 mg, 产率56%)。

^1H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.12 (dd, 2H), 3.55-3.49 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 2H), 1.04-1.00 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 295.20 [M+1]

第二步:

4-((7-环丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物64)

4-((7-cyclopropyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

采用化合物62的合成方法制备得到标题化合物4-((7-环丙基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物64(白色固体, 20 mg, 产率16.2%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 27.43 (d, 2H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.24-5.19 (m, 2H), 4.49-4.42 (m, 3H), 3.99 (dd, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.71 (dd, 2H)。

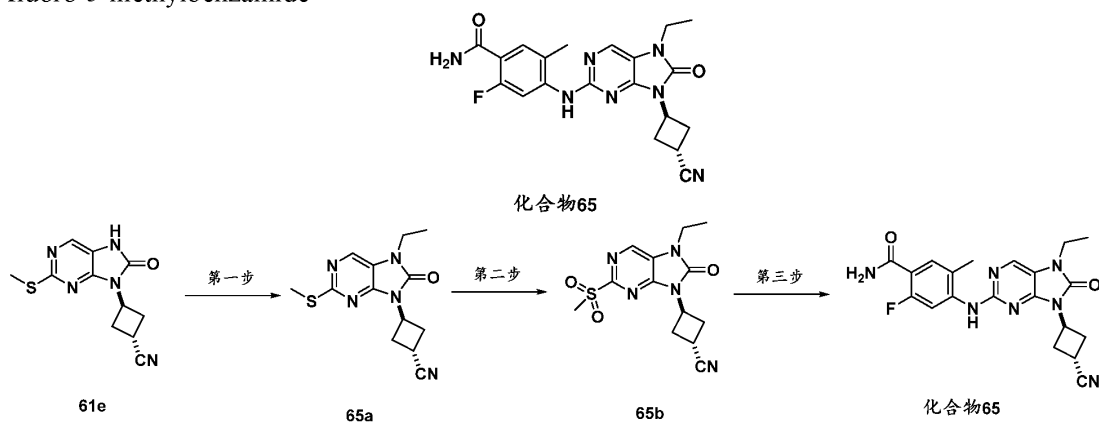
LC-MS m/z (ESI)= 427.20 [M+1]

实施例65

4-((9-(反-3-氟基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯

甲酰胺 (化合物65)

4-((9-(trans-3-cyanocyclobutyl)-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

反-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**65a**)

trans-3-(7-ethyl-2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将反-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**61e** (500 mg, 19.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5 mL), 在0°C下加入碘乙烷(3.0 g, 19.1 mmol)和氢氧化钠(1.53 g, 38.2 mmol), 0°C搅拌0.5小时。TLC监测反应完成, 随后加入50 mL水, 有固体析出, 过滤旋干得到标题化合物反-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**65a** (白色固体, 457 mg, 产率82.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.93(q, 2H), 3.34(s, 3H), 3.33-3.23(m, 2H), 2.91(s, 3H), 2.74-2.59(m, 2H), 1.27(t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 290.10 [M+1]

第二步:

反-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**65b**)

trans-3-(7-ethyl-2-(methylsulfonyl)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将反-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**65a** (457 mg, 1.58 mmol)溶解于甲醇中(10 mL), 再加入纯净水2 mL, 反应混合液加入过氧单磺酸钾(1.00 g, 1.58 mmol), 反应混合液加热至60°C反应2小时。TLC监测反应完成, 反应混合液减压旋除甲醇, 再加入5 mL纯水, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取3次后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂得到反-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**65b** (浅黄色固体, 227 mg, 产率44.6%)。

LC-MS m/z(ESI)= 322.10 [M+1]

第三步:

4-((9-(反-3-氰基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物65)

4-((9-(trans-3-cyanocyclobutyl)-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将反-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**65b** (200

mg, 0.62 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺中间体2 (538 mg, 3.20 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺3 mL中, 氮气保护并换气, 再加入叔丁醇钾(143 mg, 1.28 mmol), 室温搅拌4小时。TLC监测反应完成, 将反应液倒入到30 mL纯水中, 大量黄色固体析出, 过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物4-((9-(顺-3-氨基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物65 (白色固体, 15 mg, 产率5.9%)。

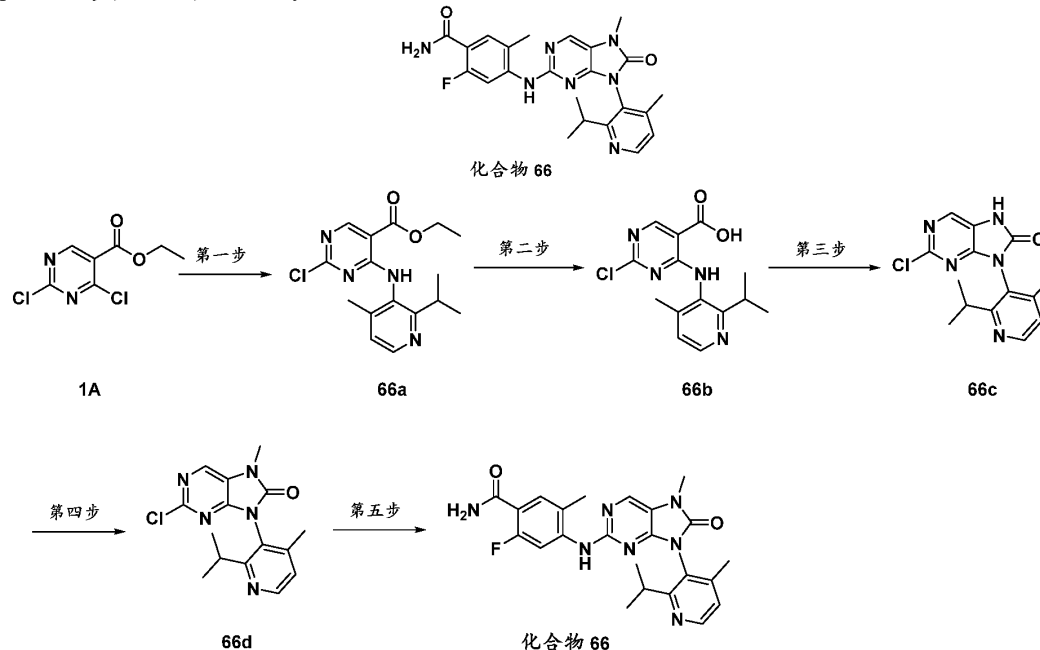
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.86(d 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.14-5.09(m, 1H), 3.86-3.82(m, 2H), 3.64-3.59(m, 1H), 3.26-3.16(m, 2H), 2.75-2.68(m, 2H), 2.29(s, 3H), 1.22(t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 410.20 [M+1]

实施例66

2-氟-4-((9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物66)

2-fluoro-4-((9-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (66a)

2-chloro-4-((2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)amino) pyrimidine-5-carboxylate

将2-异丙基-4-甲基吡啶-3-胺(21.61 g, 143.92 mmol)、2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (26.51 g, 119.93 mmol), 溶于乙腈 (400 mL) 中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(33.15 g, 239.86 mmol), 随后逐步升温至90℃搅拌72小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到标题化合物2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯66a (棕色固体, 44.23 g, 产率91.95%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.39 (q, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.12 (d, 6H)。

LC-MS m/z (ESI)= 335.10 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**66b**)

2-chloro-4-((2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**66a** (44.23 g, 131.42 mmol), 用四氢呋喃/水(200 mL/200 mL)溶解, 再加入氢氧化锂(11.03 g, 262.84 mmol)常温搅拌反应3 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 用2 N盐酸调节pH至1-2, 析出固体, 过滤, 并用水洗涤滤饼干燥得到标题化合物2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**66b** (棕色固体, 29.29 g, 产率72.66%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.26 (d, 1H), 1.12 (d, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= **307.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**66c**)

2-chloro-9-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**66b** (25.00 g, 81.5 mmol)溶解于四氢呋喃中, 再将温度降至0℃, 加入叠氮磷酸二苄酯(24.6 g, 89.5 mmol), 三乙胺(9.8 g, 97.75 mmol)。室温搅拌1 h后逐步升温至120℃反应2 小时。TLC监测至反应结束, 在反应液加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩经硅胶柱色谱分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1)纯化得到标题化合物2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**66c** (白色固体, 18g, 产率75%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 2.80 - 2.73(m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.09 (dd, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= **304.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**66d**)

2-chloro-9-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **66c** (500 mg, 1.65 mmol), 溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 在0℃下加入碳酸铯(536 mg, 1.65 mmol)和硫酸二甲酯(269 mg, 2.14 mmol), 0℃搅拌1.5小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取3次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1)得到标题化合物2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**66d** (白色固体, 258mg, 产率49.32%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.71 - 2.78 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **318.10** [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**66**)

2-fluoro-4-((9-(2-isopropyl-4-methylpyridin-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**66d** (100 mg, 0.31 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (210 mg, 1.26 mmol)、碳酸铯(410 mg, 1.26 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(43 mg, 0.04 mmol)溶于1, 4-二氧六环(4 mL), 氮气保护换

气, 在110℃搅拌6 h。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过Pre-HPLC得到标题化合物2-氟-4-((9-(2-异丙基-4-甲基吡啶-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**66** (白色固体, 40mg, 产率28.28%)。

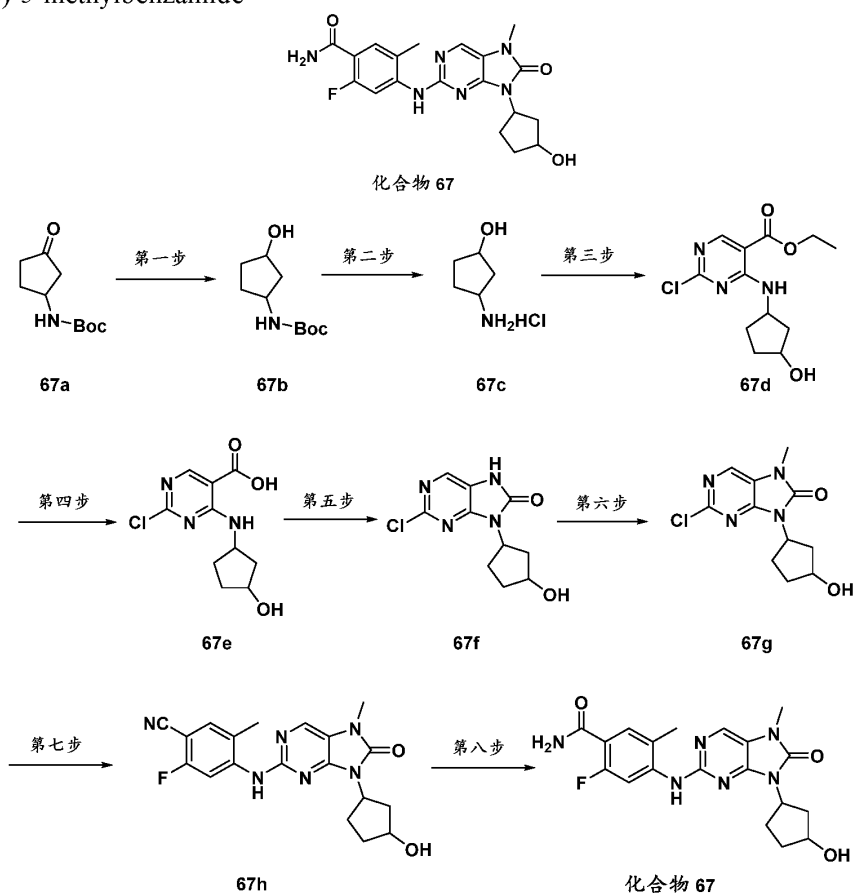
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.73 (s, 0.5H), 7.69 (s, 0.5H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **450.20** [M+1]

实施例67

2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**67**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxycyclopentyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

(3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (**67b**)

tert-butyl (3-oxocyclopentyl)carbamate

将(3-氧代环戊基)氨基甲酸叔丁酯**67a** (10 g, 50.19 mmol)溶解于60 mL四氢呋喃中, 冰浴下缓慢加入硼氢化钠(2.85 g, 75.28 mmol)搅拌反应3 小时。TLC监测至反应结束, 缓慢加入饱和NaCl溶液至没有气泡出现, 再加入乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相得到标题化合物(3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯**67b** (黄色油状液体, 10.10 g, 产率99%)。

LC-MS m/z(ESI)= **202.20** [M+1]

第二步:

3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐 (**67c**)

3-aminocyclopentan-1-ol hydrochloride

将(3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯**67b** (10.10 g, 50.18 mmol)加入于1,4-二氧六环(20 mL)溶液中, 常温搅拌至完全溶解, 将反应液置于冰浴下, 缓慢加入4M的盐酸-1,4二氧六环溶液(8.75 g, 239.87 mmol)继续搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 过滤并浓缩得到标题化合物3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐**67c** (黑色油状液体, 粗品, 6.91 g, 产率100%), 直接用于下一步实验。

LC-MS m/z(ESI)= **138.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**67d**)

ethyl 2-chloro-4-((3-hydroxycyclopentyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将3-氨基环戊烷-1-醇盐酸盐**67c** (6.91 g, 50.22 mmol)和2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (13.32 g, 60.26 mmol)加入75 mL乙腈中, 常温搅拌至溶解后, 再缓慢加入碳酸钾(17.35 g, 125.54 mmol)搅拌反应10 小时。TLC监测至反应结束, 旋干乙腈, 加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩后残留物经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1)得到标题化合物2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**67d** (黄色油状液体, 7.78g, 产率54%)。

LC-MS m/z(ESI)= **286.10** [M+1]

第四步:

2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**67e**)

2-chloro-4-((3-hydroxycyclopentyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**67d** (7.78 g, 27.23 mmol)溶于50 mL四氢呋喃中, 再将氢氧化锂(1.3 g, 54.46 mmol)溶于50 mL水中, 冰浴下将氢氧化锂水溶液缓慢加入THF溶液中搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 加入盐酸溶液调节pH至4左右, 有固体析出, 过滤收集固体, 滤液加入乙酸乙酯萃取, 将有机相于滤渣混合浓缩得到标题化合物2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸**67e** (淡黄色固体, 6.78g, 产率96%)。

LC-MS m/z(ESI)= **258.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**67f**)

2-chloro-9-(3-hydroxycyclopentyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((3-羟基环戊基)氨基)嘧啶-5-羧酸**67e** (6.0 g, 23.29 mmol)溶解于60 mL N,N-二甲基乙酰胺中, 冰浴下缓慢加入叠氮磷酸二苯酯(6.41 g, 23.29 mmol)、三乙胺(2.36 g, 23.29 mmol), 升至常温搅拌反应1小时后, 置于90℃加热反应5 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液滴入200 mL水中, 加入乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 浓缩得到标题化合物2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**67f** (黄色油状液体, 5.47g, 产率92%)。

LC-MS m/z(ESI)= **255.10** [M+1]

第六步:

2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**67h**)

2-chloro-9-(3-hydroxycyclopentyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**67f** (2.5 g, 9.82 mmol)和碳酸铯(4.16 g, 12.76 mmol)溶于40 mL DMF中, 冰浴搅拌10 min后, 缓慢加入硫酸二甲酯(1.24 g, 9.82 mmol)反应1 小时。TLC监测至反应完全, 向反应液中加入100 mL水, 和乙酸乙酯萃取, 收集有机相浓缩经柱层析色谱分离纯化得到标题化合物2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**67g** (橙色固体, 900 mg, 产率34%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **269.10** [M+1]

第七步:

2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苄腈(**50h**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxycyclopentyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzonitrile

将2-氯-9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**67g** (600 mg, 2.23 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苄腈**2A**(335 mg, 2.23 mmol)、碳酸铯(2.18 g, 6.70 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(303 mg, 0.34 mmol)溶解于1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护换气, 在110℃搅拌6 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苄腈**67h** (淡黄色固体, 460mg, 产率54%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 5.05 - 4.96 (m, 0.5H), 4.83 (d, 0.5H), 4.73 - 4.64 (m, 0.5H), 4.66 (s, 0.5H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.34 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 1.96 - 1.75 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **383.20** [M+1]

第八步:

2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**67**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxycyclopentyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苄腈**67h** (400 mg, 1.05 mmol)、碳酸钾(43.4 mg, 313.81 mmol)溶于20 mL 二甲亚砜中, 常温搅拌下缓慢加入双氧水(1.05 mL, 10.46 mmol)反应3 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物经中压制备分离纯化, 并经过Pre-HPLC得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基环戊基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**67**, 通过SFC拆分得到化合物**67-1**(白色固体, 70 mg, 产率17%, $dr=99\%$), 化合物**67-2** (白色固体, 58 mg, 产率14%, $dr=99\%$)。 (OZ), 流动相: CO_2 /异丙醇=70/30; 柱温: 35℃; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 220 nm@4nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm。

化合物**67-1**:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.93 - 1.76 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **400.20** [M+1]

化合物 **67-2**:

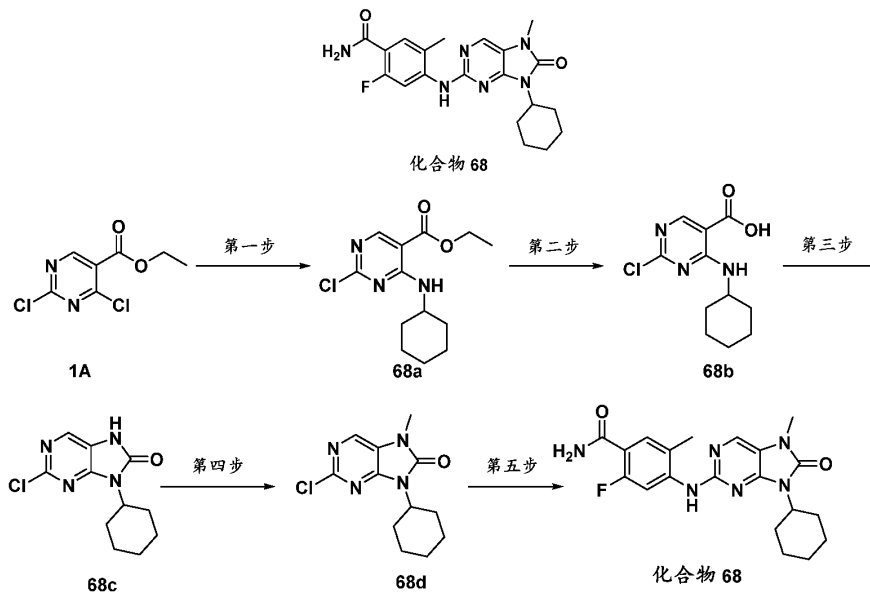
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= 400.20 [M+1]

实施例68

4-((9-环己基-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物68)

4-((9-cyclohexyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(68a)

ethyl 2-chloro-4-(cyclohexylamino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (5.0g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 45.2 mmol)溶解于乙腈(50 mL), 在0℃下加入环己氨 (2.2 g, 22.6 mmol), 在室温搅拌20 小时。TLC监测反应结束, 加水和乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到标题化合物2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯68a (白色固体, 4.1 g, 产率64%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 - 8.23 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.35 - 1.18 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 284.10 [M+1]

第二步:

2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸 (68b)

2-chloro-4-(cyclohexylamino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯68a (4.1 g, 14.4 mmol)溶解于四氢呋喃/水 (20 mL/20 mL)中, 加入氢氧化锂(691 mg, 28.8 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸68b (白色固

体, 3.0 g, 产率81%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.77(s, 1H), 8.76 - 8.45 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.42 - 1.19 (m, 5H)。

LC-MS m/z(ESI)= **256.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-环己基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**68c**)

2-chloro-9-cyclohexyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-(环己基氨基)嘧啶-5-羧酸**68b** (3.0 g, 11.7 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(30 mL), 加入三乙胺(1.18 g, 11.7 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.22 g, 11.7 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10)得到标题化合物2-氯-9-环己基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**68c** (白色固体, 2.2 g, 产率74%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 1.92 - 1.57 (m, 6H), 1.52 - 0.93 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **253.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-环己基-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**68d**)

2-chloro-9-cyclohexyl-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-环己基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**68c** (2.2 g, 8.7 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(15 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(1.1 g, 8.7 mmol)和碳酸铯(4.25 g, 13 mmol)搅拌反应0.5 小时。TLC监测反应结束, 向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物2-氯-9-环己基-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**68d** (黄色固体, 1.1 g, 产率48%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 4.22-4.41 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.91 - 1.60 (m, 5H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.14 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **267.10** [M+1]

第五步:

4-((9-环己基-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**68**)

4-((9-cyclohexyl-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将2-氯-9-环己基-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**68d** (200 mg, 0.79 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺(292 mg, 1.74 mmol)、碳酸铯(515 mg, 1.58 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(72 mg, 0.079 mmol)溶解于二氧六环3 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 4-((9-环己基-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**68** (白色固体, 80 mg, 产率25 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 5H), 1.55 - 1.07 (m, 3H)。

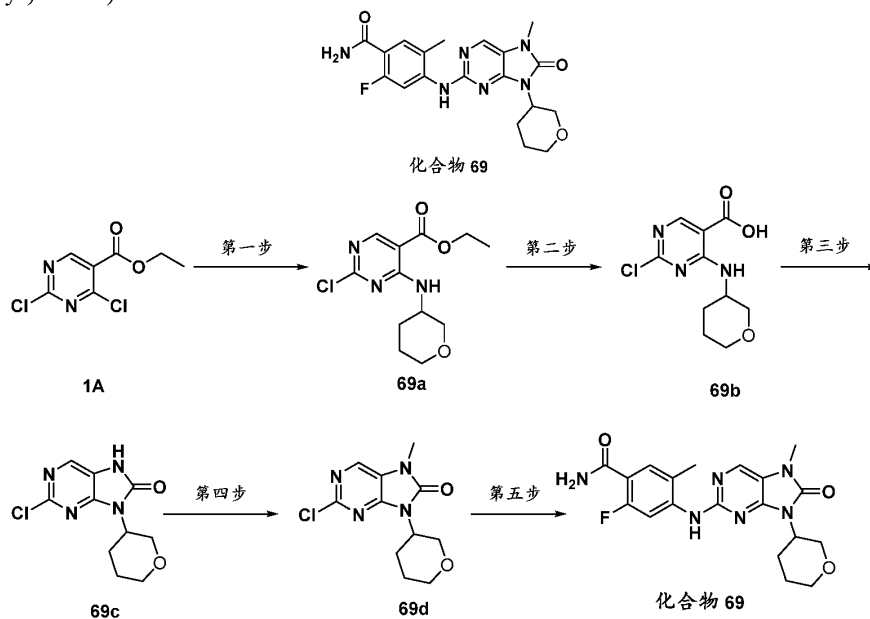
LC-MS m/z(ESI)= **399.20** [M+1]

实施例69

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)

苯甲酰胺 (化合物69)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(69a)

ethyl 2-chloro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (5.0 g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 45.2 mmol)溶解于乙腈(50 mL), 在0°C下加入四氢-2H-吡喃-3-胺 (2.3 g, 22.6 mmol), 在室温搅拌20 小时。加水 and 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1), 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯69a (白色固体, 4.1 g, 产率64%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.69 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 4.37(q, 2H), 4.34- 4.24 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.58-3.54 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.86-1.65 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.40 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 286.10 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (69b)

2-chloro-4-((tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯69a (4.1 g, 14.3 mmol) 溶解于四氢呋喃/水(20 mL/20 mL)中, 加入氢氧化锂(686 mg, 28.6 mmol), 室温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸69b (白色固体, 3.5 g, 产率95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.59 (t, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.58-1.49(m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= 258.10 [M+1]

第三步:

2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**69c**)

2-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**69b** (3.5 g, 13.6 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(30 mL)中, 再加入三乙胺(1.37 g, 13.6 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(3.74 g, 13.6 mmol) 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10)得到标题化合物2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **69c** (白色固体, 2.2 g, 产率63%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.04 - 1.39 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **255.10** [M+1]

第四步:

2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**69d**)

2-chloro-7-methyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**69c** (2.2 g, 8.7 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(15 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(1.1 g, 8.7 mmol)和碳酸铯(4.25 g, 13 mmol)搅拌反应0.5 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物2-氯-9-环己基-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**69d** (黄色固体, 1.7 g, 产率73%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.34-3.33(m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.83 - 1.62 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **269.10** [M+1]

第五步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**69**)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-氯-7-甲基-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**69d**(200mg, 0.75 mmol)、4-氨基-3-甲基-2氟苯甲酰胺中间体**2** (402 mg, 1.50 mmol)、碳酸铯(489 mg, 1.50 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钨(II)(68 mg, 0.075 mmol)溶解于二氧六环3 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**69**, 通过SFC拆分得到化合物**69-1**(白色固体, 32 mg, 产率11%, RT = 12.47 min), 化合物**69-2** (白色固体, 33 mg, 产率11%, RT = 14.31 min)。(OZ), 流动相: CO₂/乙醇=65/35; 柱温: 35℃; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm。

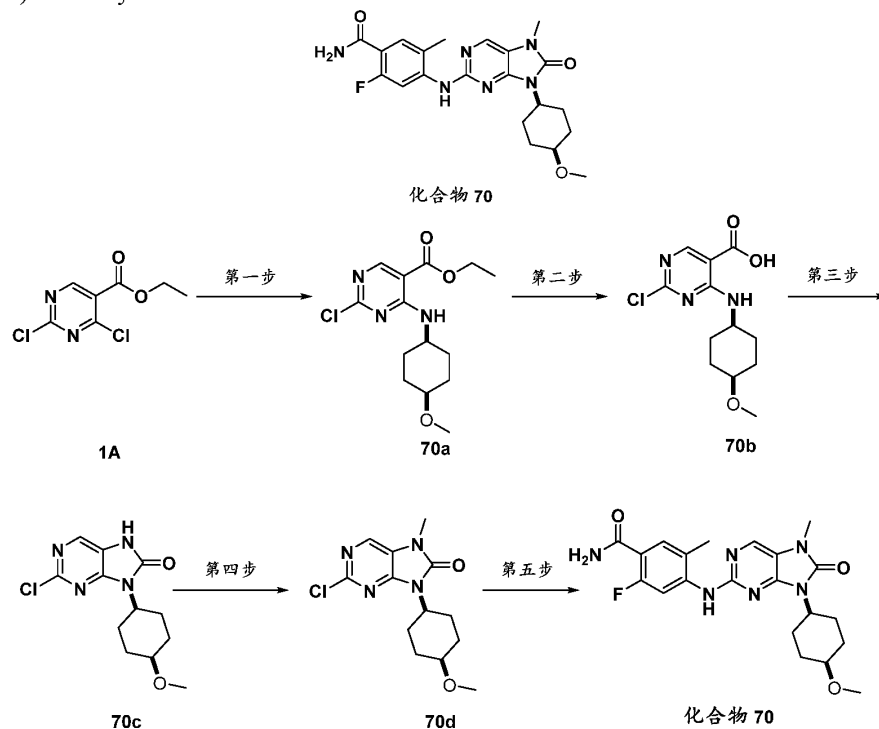
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.99 (t, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 2H), 3.37(d, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.93 (d, 1H), 1.86 - 1.59 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **401.20** [M+1]

实施例70

2-氟-4-((9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**70**)

2-fluoro-4-((9-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(70a)

ethyl 2-chloro-4-((*cis*-4-methoxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯1A (5.13 g, 23.22 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(6.42 g, 46.44 mmol), 再缓慢滴加顺-4-甲氧基环己烷-1-胺 (2.00 g, 15.48 mmol)的乙腈溶液(10 mL)升温至常温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 70a (白色固体, 2.00 g, 产率41.26%)。

LC-MS m/z (ESI)= 314.10 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (70b)

2-chloro-4-((*cis*-4-methoxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯70a (2.00 g, 6.37 mmol)溶于四氢呋喃/水(15 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(0.80 g, 19.12 mmol)常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸70b (白色固体, 1.67 g, 产率91.70%)。

LC-MS m/z (ESI)= 286.10 [M+1]

第三步:

2-氯-9-((顺-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (70c)

2-chloro-9-((*cis*-4-methoxycyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((顺-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸70b (1.57 g, 5.49 mmol)用N,N-二

甲基乙酰胺(16 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(0.76 mL, 5.49 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.18 mL, 5.49 mmol)反应2 小时, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水二氯甲烷进行萃取, 浓缩有机层得标题化合物2-氯-9-(顺-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **70c** (白色固体, 1.70 g, 粗品, 产率109.47%)。

LC-MS m/z(ESI)= **283.00** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**70d**)

2-chloro-9-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(顺-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**70c** (1.70 g, 6.01 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.57 mL, 6.01 mmol)和碳酸铯(3.92 g, 12.03 mmol)反应2 小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 析出白色固体, 用水和石油醚洗3次过滤得到标题化合物2-氯-9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **70d** (白色固体, 1.2 g, 产率67.25%)。

LC-MS m/z(ESI)= **297.10** [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**70**)

2-fluoro-4-((9-(*cis*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**70d** (0.25 g, 0.84 mmol)用1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (0.57 g, 3.37 mmol)、碳酸铯(0.41 g, 1.26 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.08 g, 0.08 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得标题化合物2-氟-4-((9-(顺-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**70** (白色固体, 95 mg, 产率26.39%)。

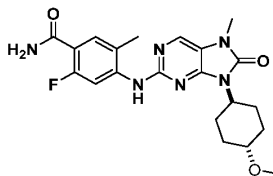
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.26-4.18(m, 1H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.49 - 2.39 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (d, 2H), 1.65 - 1.37 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **429.20** [M+1]

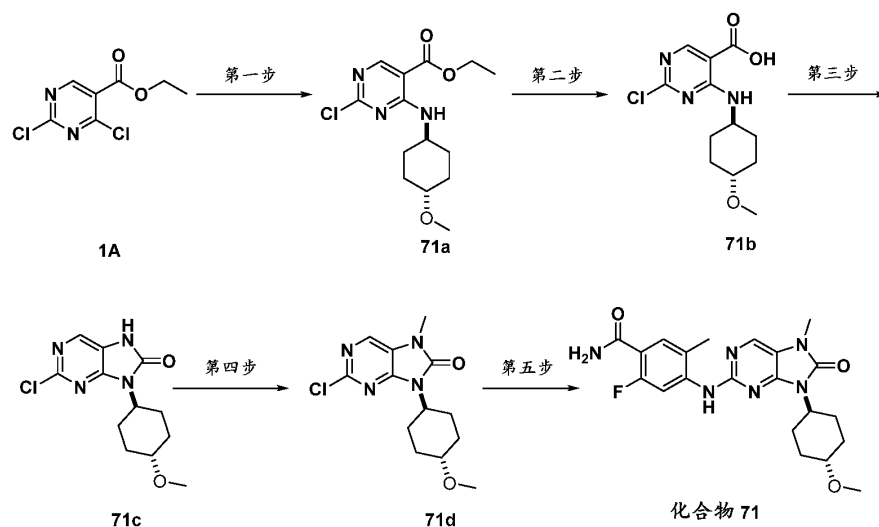
实施例71

2-氟-4-((9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**71**)

2-fluoro-4-((9-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 **71**



第一步:

2-氯-4-((反-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**71a**)

ethyl 2-chloro-4-((*trans*-4-methoxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯**1A** (5.13 g, 23.22 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(6.42 g, 46.44 mmol), 再缓慢滴加反-4-甲氧基环己烷-1-胺(2.00 g, 15.48 mmol)的乙腈溶液(10 mL)升温至常温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-((反-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**71a** (白色固体, 2.00 g, 产率41.26%)。

LC-MS m/z (ESI)= **314.10** [M+1]

第二步:

2-氯-4-((反-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**71b**)

2-chloro-4-((*trans*-4-methoxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**71a** (2.00 g, 6.37 mmol)溶于四氢呋喃/水(15 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(0.80 g, 19.12 mmol), 常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-4-((反-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**71b** (白色固体, 1.67 g, 产率91.70%)。

LC-MS m/z (ESI)= **286.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**71c**)

2-chloro-9-((*trans*-4-methoxycyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((反-4-甲氧基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**71b** (1.57 g, 5.49 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(16 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(0.76 mL, 5.49 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.18 mL, 5.49 mmol)反应2 小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水二氯甲烷进行萃取, 浓缩有机层得标题化合物2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **71c** (白色固体, 1.70 g, 粗品, 产率109.47%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (d, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **283.00** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**71d**)

2-chloro-9-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**71c** (1.70 g, 6.01 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.57 mL, 6.01 mmol)和碳酸铯(3.92 g, 12.03 mmol)反应2小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 析出白色固体, 用水和石油醚洗3次过滤得到标题化合物2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **71d** (白色固体, 1.2 g, 产率67.25%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **297.10** [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**71**)

2-fluoro-4-((9-(*trans*-4-methoxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**71d** (0.25 g, 0.84 mmol)用1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(0.57 g, 3.37 mmol)、碳酸铯(0.41 g, 1.26 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.08 g, 0.08 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得标题化合物2-氟-4-((9-(反-4-甲氧基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**71** (白色固体, 130 mg, 产率36.01%)。

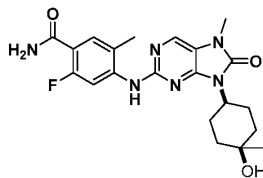
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (d, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **429.20** [M+1]

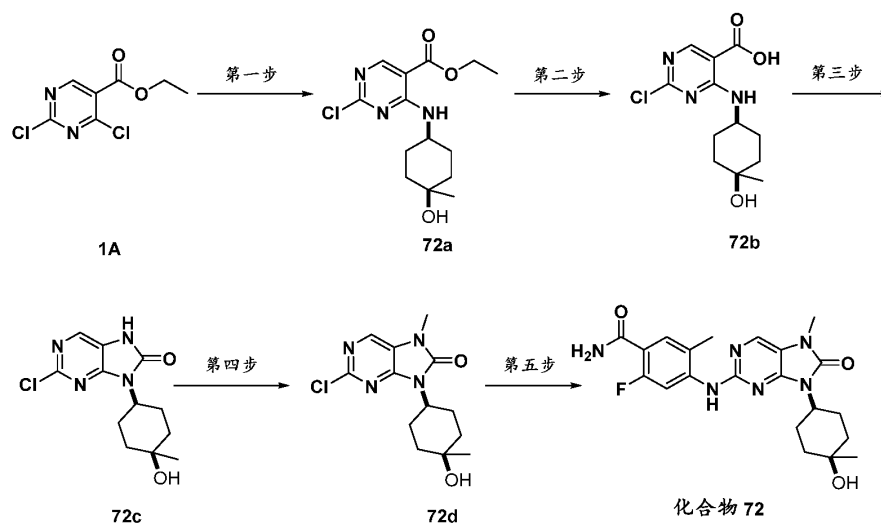
实施例72

2-氟-4-((9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**72**)

2-fluoro-4-((9-(*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 **72**



第一步:

2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**72a**)

2-chloro-4-((*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (5.0 g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 45.2 mmol)溶解于乙腈(50 mL), 在0℃下加入 顺-4-氨基-1-甲基环己-1-醇 (2.9 g, 22.6 mmol), 在室温搅拌20 小时。加水和乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1), 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **72a** (白色固体, 4.1 g, 产率58%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.09-4.04 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.45 (m, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.28 (s, 3H)。

LC-MS *m/z*(ESI)= **314.10** [M+1]

第二步:

2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**72b**)

2-chloro-4-((*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**72a** (4.1 g, 13.1 mmol)溶解于四氢呋喃/水(20 mL/20 mL)中, 加入氢氧化锂(629 mg, 26.2 mmol), 室温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **72b** (白色固体, 3.5 g, 产率93%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.77(br, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 1.78 - 1.50 (m, 6H), 1.43-1.40(m, 2H), 1.11 (s, 3H)。

LC-MS *m/z*(ESI)= **286.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**72c**)

2-chloro-9-((*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**72b** (3.5 g, 12.2 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(30 mL), 加入三乙胺(1.24 g, 12.2 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.36 g, 12.2 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10)得到标题化合物2-氯-9-((顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **72c** (白色固体, 1.4 g, 产率41%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 4H), 1.18 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **283.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**72d**)

2-chloro-9-(*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**72c** (1.4 g, 4.9 mmol)溶于二甲基甲酰胺(15 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(618 mg, 4.9 mmol)和碳酸铯(3.2 g, 9.8 mmol)搅拌反应0.5 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物2-氯-9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**72d** (黄色固体, 502 mg, 产率34%)。

LC-MS m/z (ESI)= **297.10** [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**72**)

2-fluoro-4-((9-(*cis*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**72d** (250mg, 0.84 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺中间体**2** (282 mg, 1.68mmol)、碳酸铯(446 mg, 1.68 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(76 mg, 0.084 mmol)溶解于二氧六环4 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(顺-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**72** (白色固体, 80 mg, 产率22 %)。

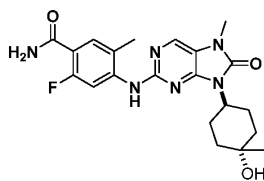
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.78 - 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (d, 2H), 1.49-1.40 (m, 4H), 1.15 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = **429.20** [M+1]

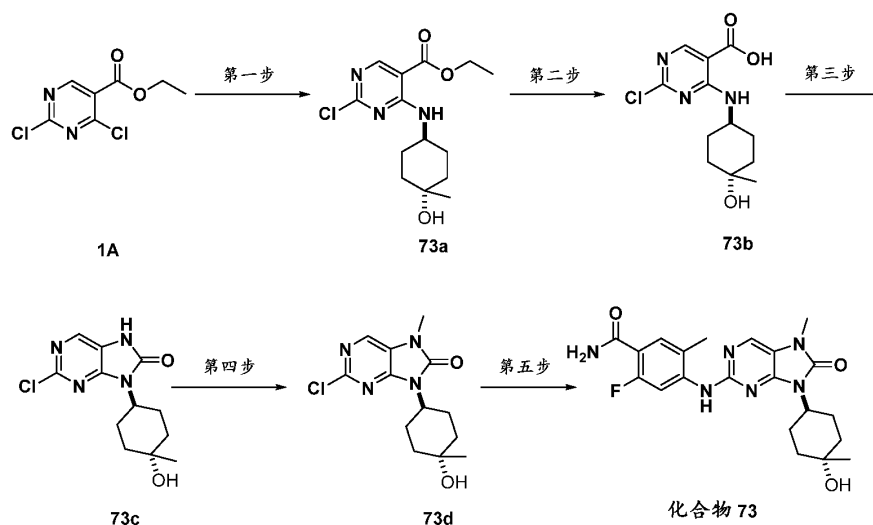
实施例73

2-氟-4-((9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**73**)

2-fluoro-4-((9-(*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 **73**



第一步:

2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **73a**

2-chloro-4-((*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯**1A** (5.00 g, 30.18 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(12.51 g, 90.55 mmol), 再缓慢滴加反-4-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐(10.01 g, 45.27 mmol)的乙腈溶液(10 mL)升温至常温搅拌反应1小时, TLC监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **73a** (白色固体, 4.70 g, 产率49.63%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.66 (s, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 5H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.31 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **314.10** [M+1]

第二步:

2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**73b**)

2-chloro-4-((*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**73a** (4.70 g, 14.98 mmol)溶解于四氢呋喃/水(40 mL/20 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(1.89 g, 44.94 mmol), 常温搅拌反应2小时, TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **73b** (白色固体, 4.20 g, 产率98.15%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 6H), 1.15 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **314.10** [M+1]

第三步:

2-氯-9-((反-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮) (**73c**)

2-chloro-9-((*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-ylidene)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((反-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**73b** (4.34 g, 15.19 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(30 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(2.11 mL, 15.19 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(3.27 mL, 5.19 mmol)反应2小时后, 升温至110℃回流反应2.5小时。TLC监

测至反应结束，反应液中加水有白色固体析出，过滤，滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **73c** (白色固体, 1.82 g, 产率42.36%)。

LC-MS m/z(ESI)= **283.00** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**73d**)

2-chloro-9-(*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **73c** (1.80 g, 6.37 mmol) 用N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.60 mL, 6.37 mmol)和碳酸铯(3.11 g, 9.55 mmol)反应2 小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 析出白色固体, 用水和石油醚洗3次过滤得到标题化合物2-氯-9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **73d** (白色固体, 0.80 g, 产率42.34%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.65 (d, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.26 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **297.10** [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**73**)

2-fluoro-4-((9-(*trans*-4-hydroxy-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **73d** (0.30 g, 1.01 mmol) 用1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (0.37 g, 2.22 mmol)、碳酸铯(0.49 g, 1.52 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.09 g, 0.10 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4 小时。TLC检测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 得标题化合物2-氟-4-((9-(反-4-羟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**73** (浅黄色固体, 23 mg, 产率5.31%)。

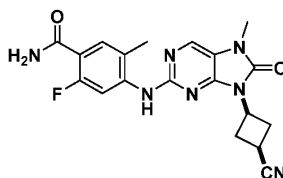
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.16 (tt, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (d, 4H), 1.49 (td, 2H), 1.14 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **429.20** [M+1]

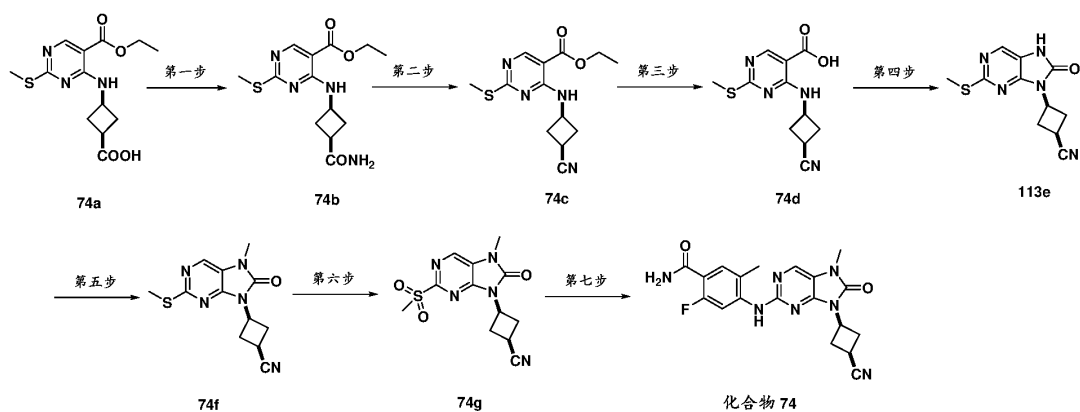
实施例74

4-((9-(顺-3-氰基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物**74**)

4-((9-(*cis*-3-cyanocyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



化合物**74**



第一步:

4-((顺-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**74b**)

ethyl 4-((*cis*-3-carbamoylcyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将原料顺-3-((5-(乙氧羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酸 **74a** (13.0 g, 41.8 mmol)加入到二氯甲烷(130 mL)中, 再加入N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(19.1 g, 50.2 mmol)和三乙胺(16.9 g, 167.2 mmol), 室温搅拌10 min 后, 再加入氯化铵(6.7 g, 125.4 mmol)反应搅拌2 h。TLC监测反应完成, 反应液加入50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷, 浓缩有机层用无水硫酸钠, 减压浓缩得到标题化合物粗品4-((顺-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**74b** (黄色粘稠液, 17.5 g, 产率134.6%)。

LC-MS m/z (ESI)= 311.20 [M+1]

第二步:

4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**74c**)

ethyl 4-((*cis*-3-cyanocyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将4-((顺-3-氨基甲酰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**74b** (17.5 g, 5.64 mmol)加入到二氯甲烷(130 mL)中, 再加入吡啶(13.2 g, 167.2 mmol)和三氟醋酸酐(26.3 g, 125.4 mmol)室温搅拌1小时。TLC监测反应完全, 向反应液中加入2 N 盐酸调节pH 值至3, 用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩得粗品, 经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到标题化合物4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**74c** (白色固体, 3.5 g, 产率21.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 1.38 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 293.20 [M+1]

第三步:

4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸(**74d**)

4-((*cis*-3-cyanocyclobutyl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**74c** (3.5 g, 11.9 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)和水(20 mL)混合溶液中, 加入氢氧化锂(691 mg, 28.8 mmol), 室温搅拌1小时。TLC监测反应完全, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物4-((顺-3-氰基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**74d** (白色固体, 3.0 g, 产率94.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.30 (br, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 4.66-4.56

(m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.74-2.65(m, 2 H), 2.47 (s, 3H), 2.48-2.40 (m, 2H)。
LC-MS m/z(ESI)= 265.10 [M+1]

第四步:

顺-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**74e**)

cis-3-(2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将4-((顺-3-氧基环丁基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**74d** (3.0 g, 11.3 mmol)溶解于N,N-二甲基酰胺(30 mL), 加入三乙胺(1.18 g, 11.7 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.22 g, 11.7 mmol), 随后逐步升温至110°C搅拌1.5小时。TLC监测反应完成, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1~1:10), 得到标题化合物顺-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74e** (白色固体, 2.7 g, 产率90.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.35 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.90-4.02 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.58 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 262.10 [M+1]

第五步:

顺-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈(**74f**)

cis-3-(7-methyl-2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将顺-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74e** (500 mg, 19.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (5 mL), 在0°C下加入硫酸二甲酯(2.4 g, 19.1 mmol)和碳酸铯(12.5 g, 38.2 mmol), 0°C搅拌0.5小时。TLC监测反应完成, 随后加入50mL水, 有固体析出, 过滤旋干得到标题化合物顺-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74f** (白色固体, 457 mg, 产率86.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 4.90-4.02 (m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.30-3.23(m, 2H), 3.25-3.18(m, 1H), 2.89(s, 3H), 2.76-2.71(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 276.10 [M+1]

第六步:

顺-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈(**74g**)

cis-3-(7-methyl-2-(methylsulfonyl)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将顺-3-(7-甲基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74f** (457 mg, 1.66 mmol)溶解于甲醇中(10 mL), 再加入纯净水2 mL, 反应混合液加入过氧单磺酸钾(1.02 g, 1.66 mmol), 反应混合液加热至60°C反应2小时。TLC检测反应完成, 减压旋除甲醇, 再加入5 mL纯水, 用二氯甲烷(20 ml×3)萃取3次后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂得到标题化合物顺-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74g** (浅黄色固体, 197 mg, 产率38.6%)。

LC-MS m/z(ESI)= 308.10 [M+1]

第七步:

4-((9-(顺-3-氧基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**74**)

4-((9-(*cis*-3-cyanocyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将顺-3-(7-甲基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74g**

(197mg, 0.64 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺(538 mg, 3.20 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺3 ml 中, 氮气保护并换气, 再加入叔丁醇钾(143 mg, 1.28 mmol), 室温搅拌4小时。TLC监测反应完成, 将反应液倒入到30 ml纯水中, 大量黄色固体析出, 过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 得到标题化合物4-((9-(顺-3-氟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**74** (白色固体, 25 mg, 产率10.0%)。

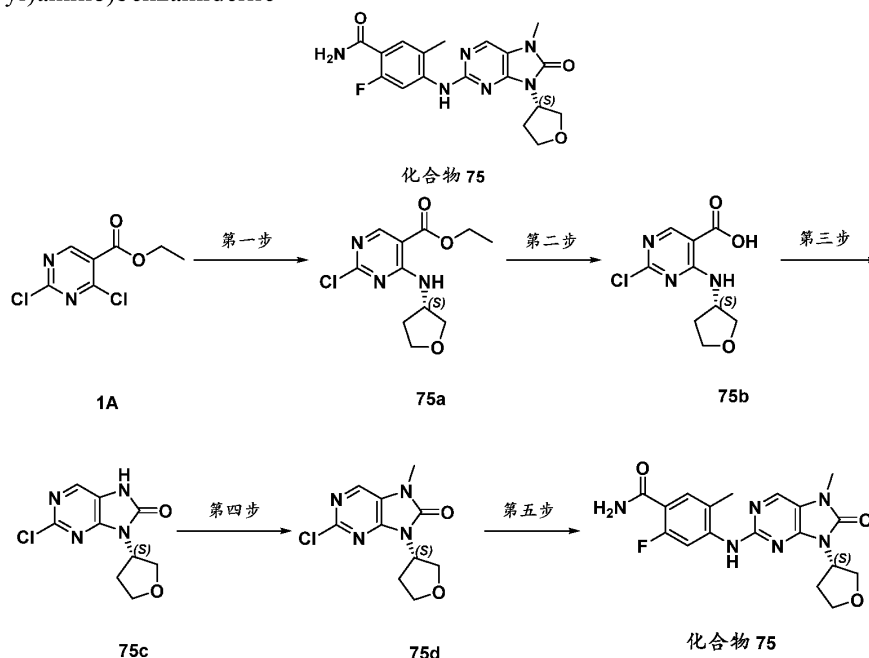
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.87(d 1H), 7.56-7.54(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.14-5.09(m, 1H), 3.64-3.59(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.26-3.16(m, 2H), 2.75-2.68(m, 2H), 2.30(s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 396.20 [M+1]

实施例75

(S)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**75**)

(S)-2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamiderile



第一步:

(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**75a**)

ethyl (S)-2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (5g, 5.35 mmol)、碳酸钾(1.4 g, 22.6 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在0℃下加入(S)-四氢呋喃-3-胺 (660 mg, 5.35 mmol), 在室温搅拌20小时。加水和乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1), 浓缩得到标题化合物(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **75a** (白色固体, 2.2 g, 产率36%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.39 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 272.00 [M+1]

第二步:

(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**75b**)

(S)-2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**75a** (2.2 g, 8.1 mmol)溶解于四氢呋喃/水(5 mL/5 mL)中, 加入氢氧化锂(681 mg, 16.2 mmol), 室温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**75b** (白色固体, 1.7 g, 产率89%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 2.50 - 2.25 (m, 1H), 1.87 - 1.86 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **244.20** [M+1]

第三步:

(S)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**75c**)

(S)-2-chloro-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(S)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**75b** (1.7 g, 7 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(707 mg, 7 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.9 g, 7 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:6)得到标题化合物(S)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **75c** (白色固体, 1.4 g, 产率87%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.88 - 3.87 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.20 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **241.20** [M+1]

第四步:

(S)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**75d**)

(S)-2-chloro-7-methyl-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(S)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**75c** (1.4 g, 5.8 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在0℃下加入硫酸二甲酯(735 mg, 5.8 mmol)和碳酸铯(2.85 g, 8.7mmol)搅拌反应0.5 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物(S)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**75d** (白色固体, 1.2 g, 产率85%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 5.04 - 4.97 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (dd, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.28 - 2.27 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **255.20** [M+1]

第五步:

(S)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**75**)苯甲酰胺 (化合物**75**)

(S)-2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamiderile

将(S)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**57d** (200mg, 0.78 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (264 mg, 1.57 mmol)、碳酸铯(770mg, 2.36 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(71.4 mg, 0.078 mmol)溶解于二氧六环3 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提

纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 (*S*)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**75** (白色固体, 58 mg, 产率19%)。

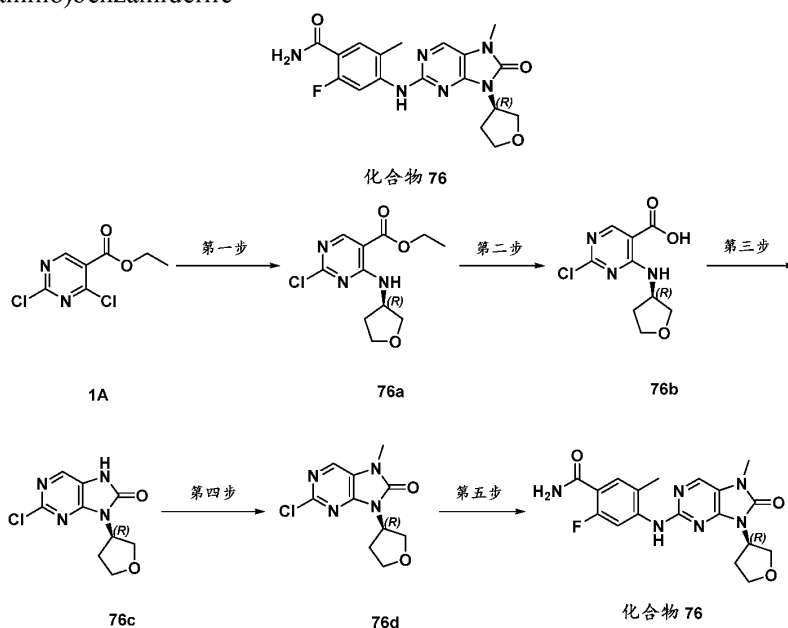
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 4.95-5.02 (m, 1H), 4.07-4.13 (dd, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.27 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **387.10** [M+1]

实施例76

(*R*)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**76**)

(*R*)-2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamiderile



第一步:

(*R*)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**76a**)

(*R*)-2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A**(5g, 5.35 mmol)、碳酸钾(1.4 g, 22.6 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在0℃下加入(*R*)-四氢呋喃-3-胺(660 mg, 5.35 mmol), 在室温搅拌20 小时。加水和乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1), 浓缩得到标题化合物(*R*)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **76a** (白色固体, 4.3 g, 产率65%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.68 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.39 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **272.00** [M+1]

第二步:

(*R*)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**76b**)

(*R*)-2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将(*R*)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**76a** (4.3 g, 15.8 mmol)溶解于

四氢呋喃/水(5 mL/5 mL)中,加入氢氧化锂(1.3 g, 31.7 mmol),室温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束,旋干四氢呋喃,调pH至4-5,有白色固体析出,过滤,滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次,浓缩得到标题化合物(R)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **76b** (白色固体, 2.9 g, 产率87%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 4.62 - 4.60 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **244.20** [M+1]

第三步:

(R)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**76c**)

(R)-2-chloro-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(R)-2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**76b** (2.9 g, 11.9 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL),加入三乙胺(1.2 g, 11.9 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.3 g, 11.9 mmol),随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束,浓缩反应液,残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:6)得到标题化合物(R)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **76c** (白色固体, 2.2 g, 产率68%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 5.04 - 4.96 (m, 1H), 4.13 - 4.07 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.27 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **241.20** [M+1]

第四步:

(R)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**76d**)

(R)-2-chloro-7-methyl-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(R)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**76c** (2.2 g, 9.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中,在0℃下加入硫酸二甲酯(1.1 g, 9.1 mmol)和碳酸铯(4.5 g, 13.7 mmol)搅拌反应0.5 小时。TLC监测至反应结束,向反应液中加入水,有固体析出,过滤得到标题化合物(R)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **76d** (白色固体, 1.7 g, 产率82%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (dd, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= **255.20** [M+1]

第五步:

(R)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**76**)

苯甲酰胺 (化合物**76**)

(R)-2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamiderile

将(R)-2-氯-7-甲基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**76d** (200mg, 0.78 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (264 mg, 1.57 mmol)、碳酸铯(770mg, 2.36 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钨(II)(71.4 mg, 0.078 mmol)溶解于二氧六环3 mL中,氮气保护并换气,在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束,浓缩反应液,残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 (R)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**76** (白色固体, 31 mg, 产率14.6%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H),

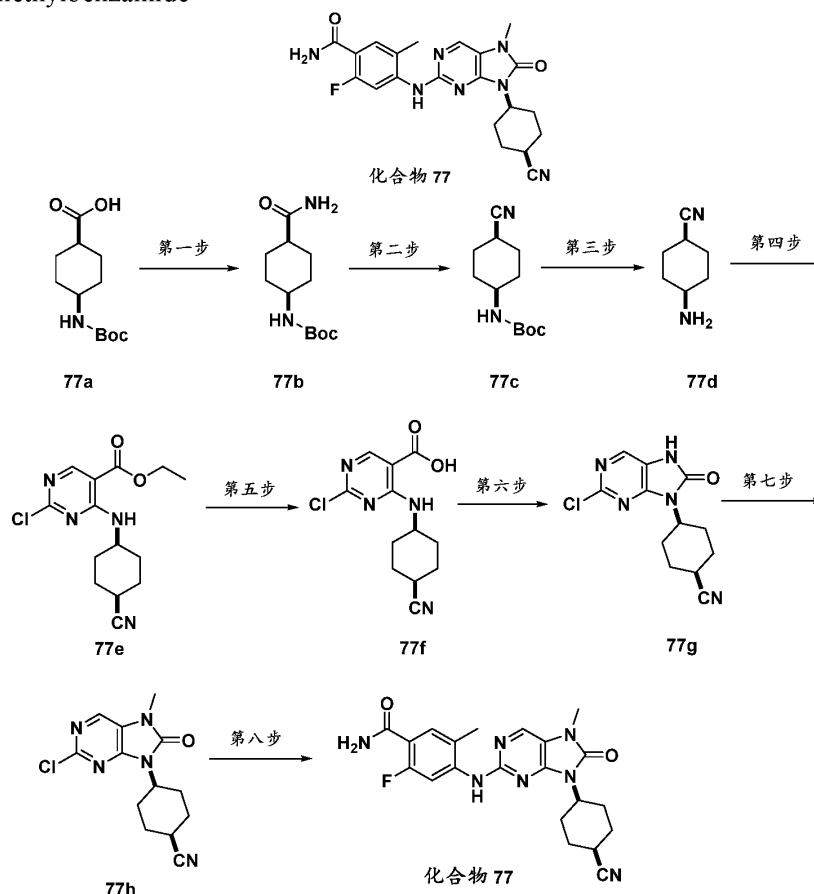
7.44(d, 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 4.06-4.12 (dd, 1H), 3.87-3.98(m,2H), 3.82-3.85(m,1H),3.32 (s, 3H), 2.43-2.45(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.19-2.22(m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **387.10** [M+1]

实施例77

4-((9-(顺-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物77)

4-((9-(*cis*-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino) -2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

叔丁基(顺-4-氨基甲酰环己基)氨基甲酸酯 (77b)

tert-butyl(*cis*-4-carbamoylcyclohexyl)carbamate

顺-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸77a(5.0 g, 20.5 mmol)、O-(7-氮杂苯并三氮唑基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(9.4 g, 24.7 mmol)溶解于二氯甲烷(15 mL), 在0℃下搅拌20 min, 加入N,N-二异丙基乙胺(10.5 g, 82 mmol)及氯化铵(3.3 g, 61.5 mmol), 在室温搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水10 mL, 分离有机相, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥并用硅胶拌样, 用正相过柱仪过出产物, 浓缩得到标题化合物叔丁基(顺-4-氨基甲酰环己基)氨基甲酸酯 77b (白色固体, 3.5 g, 产率71%)。

LC-MS m/z (ESI)= **243.30** [M+1]

第二步:

叔丁基(顺-4-氰基环己基)氨基甲酸酯 (**77c**)

tert-butyl(*cis*-4-cyanocyclohexyl)carbamate

叔丁基(顺-4-氨基环己基)氨基甲酸酯 **77b** (3.5 g, 14.4 mmol)溶解于70 mL吡啶中, 冰浴降温, 然后将三氯氧磷(7.7 mL)滴加进反应液中, 冰浴搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 在冰浴下加入水20 mL, 用乙酸乙酯萃取4次, 然后用酸水洗有机相7次, 最后用饱和盐水洗两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到化合物叔丁基(顺-4-氰基环己基)氨基甲酸酯**77c** (黄色固体, 1.5 g, 产率36%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 6.90 (d, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.37(s, 3H), 1.34-1.32(m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **225.30** [M+1]

第三步:

顺-4-氨基环己烷-1-碳腈 (**77d**)

cis-4-aminocyclohexane-1-carbonitrile

将叔丁基(反-4-氰基环己基)氨基甲酸酯**77c** (1.5 g, 6.7 mmol)溶解于盐酸乙酸乙酯溶液中(20 mL), 加热至45℃搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 有白色固体析出, 浓缩干燥得到标题化合物顺-4-氨基环己烷-1-碳腈 **77d** (白色固体, 1 g, 产率90%)。

LC-MS m/z (ESI)= **125.30** [M+1]

第四步:

2-氯-4-(顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**77e**)

2-chloro-4-(*cis*-4-cyanocyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A**(1.48 g, 6.7 mmol)、碳酸钾(1.38 g, 10 mmol)溶解于乙腈(10 mL), 在0℃下加入 顺-4-氨基环己烷-1-碳腈**77d**(1 g, 6.7 mmol), 在室温搅拌20小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取三次, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1)纯化, 得到标题化合物2-氯-4-(顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**77e** (白色固体, 589 mg, 产率60%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 6H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.47(t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **310.20** [M+1]

第五步:

2-氯-4-((顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**77f**)

2-chloro-4-((*cis*-4-cyanocyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **77e** (589 mg, 1.9 mmol)溶解于四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)中, 加入氢氧化锂(160 mg, 3.8 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**77f** (白色固体, 490 mg, 产率86%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.83 (s, 1H), 8.62-8.60 (d, 2H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.10 (t, 1H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.60-1.56 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **282.30** [M+1]

第六步:

顺-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈 (**77g**)

cis-4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclohexane-1-carbonitrile

将2-氯-4-(顺-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **77f** (490 mg, 1.75 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(176 mg, 1.75 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(481 mg, 1.75 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌反应1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10), 得到标题化合物顺-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈 **77g** (白色固体, 436 mg, 产率68%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.44-2.39(m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.79-1.72 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **278.30** [M+1]

第七步:

顺-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈 (**77h**)

cis-4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclohexane-1-carbonitrile

将顺-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**77g** (1.6 g, 5.77 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(728 mg, 5.77 mmol)和碳酸铯 (2.8 g, 8.65 mmol), 0℃搅拌30 min。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水10 mL, 有固体析出, 过滤得到标题化合物顺-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**77h** (黄色固体, 1.25 g, 产率75%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.00 (d, 2H), 1.80-1.73 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **292.30** [M+1]

第八步:

4-((9-(顺-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**77**)

4-((9-(*cis*-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将顺-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-腈 **77h**(100 mg, 0.34 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (52 mg, 0.34 mmol)、碳酸铯(332 mg, 1.02 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(31 mg, 0.034 mmol)溶解于二氧六环2 mL中, 氮气保护下换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测反应至完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 4-((9-(顺-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**77** (白色固体, 44 mg, 产率29.3 %)。

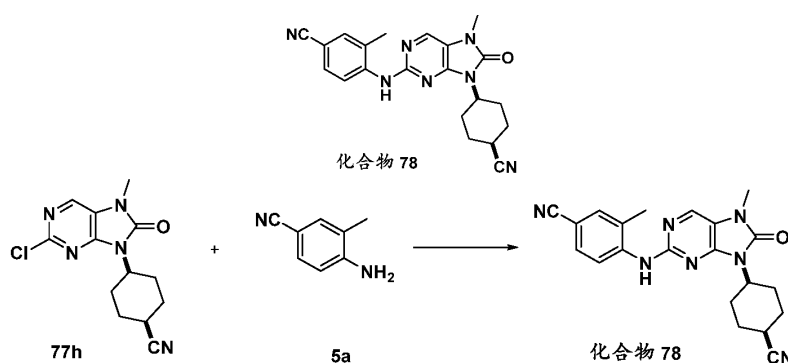
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.19 (s, 1H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.26(s, 3 H), 2.02 (d, 2H), 1.67-1.81 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **424.20** [M+1]

实施例78

4-((9-(顺-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物**78**)

4-((9-(*cis*-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



将顺-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**77h**(200 mg, 0.68 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲腈**5a**(90.7 mg, 0.68 mmol)、碳酸铯(664mg, 2 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯基-2-基)钌(II)(62 mg, 0.068 mmol)溶解于二氧六环3 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1), 得到标题化合物 4-((9-(顺-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈化合物**78**(白色固体, 120 mg, 产率60%)。

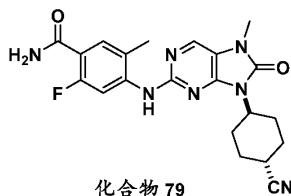
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H)。

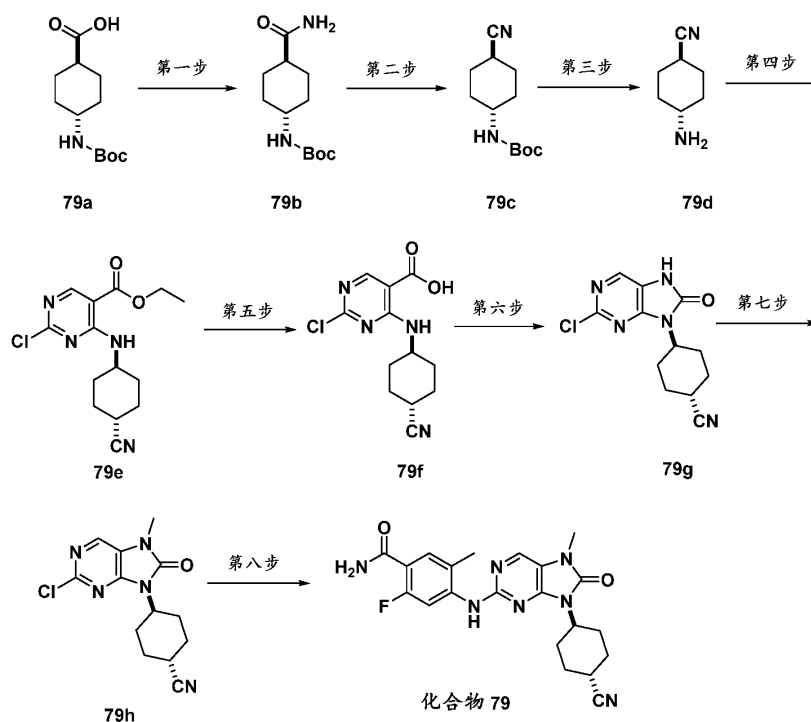
LC-MS m/z (ESI)= 406.20 [M+1]

实施例79

4-((9-(反-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**79**)

4-((9-(trans-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide





第一步:

叔丁基(反-4-氨基环己基)氨基甲酸酯 (**79b**)

tert-butyl(*trans*-4-carbamoylcyclohexyl)carbamate

反-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-羧酸**79a**(5.0 g, 20.5 mmol)、O-(7-氯杂苯并三氮唑基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(9.4 g, 24.7 mmol)溶解于二氯甲烷(15 mL), 在0℃下搅拌20 min, 加入N,N-二异丙基乙胺(10.5 g, 82 mmol)及氯化铵(3.3 g, 61.5 mmol)在室温搅拌反应4小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水10 mL, 分离有机相, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥浓缩后经中压制备正相分离纯化得到标题化合物叔丁基(反-4-氨基环己基)氨基甲酸酯**79b** (白色固体, 4.4 g, 产率83%)。

LC-MS m/z (ESI)= **243.30** [M+1]

第二步:

叔丁基(反-4-氰基环己基)氨基甲酸酯 (**79c**)

tert-butyl(*trans*-4-cyanocyclohexyl)carbamate

叔丁基(反-4-氨基环己基)氨基甲酸酯 **79b** (4.4 g, 18.0 mmol)溶解于70 mL吡啶中, 冰浴降温, 然后将三氯氧磷(7.7 mL)滴加进反应液中, 冰浴搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 在冰浴下加入水20 mL, 用乙酸乙酯萃取4次, 然后用酸水洗有机相7次, 最后用饱和盐水洗两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干得到化合物叔丁基(反-4-氰基环己基)氨基甲酸酯**79c** (黄色固体, 1.2 g, 产率30%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 6.80 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.21-1.11 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **225.30** [M+1]

第三步:

反-4-氨基环己烷-1-碳腈 (**79d**)

trans-4-aminocyclohexane-1-carbonitrile

将叔丁基(反-4-氰基环己基)氨基甲酸酯**79c** (1.2 g, 9.6 mmol)溶解于盐酸乙酸乙酯

溶液中(20 mL), 加热至45℃搅拌2 h。TLC监测至反应结束, 有白色固体析出, 浓缩干燥得到标题化合物反-4-氨基环己烷-1-碳腈 **79d** (白色固体, 660 mg, 产率60%)。

LC-MS m/z (ESI)= **125.30** [M+1]

第四步:

2-氯-4-(反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**79e**)

ethyl 2-chloro-4-((*trans*-4-cyanocyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A**(1.4 g, 5.35 mmol)、碳酸钾(1.4 g, 10.7 mmol)溶解于乙腈(10 mL), 在0℃下加入反-4-氨基环己烷-1-碳腈**79d**(660 mg, 5.35 mmol)在室温搅拌20小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取三次, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥并用硅胶柱色谱分离(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1)纯化, 得到标题化合物2-氯-4-(反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**79e** (白色固体, 810 mg, 产率62%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 4.04-3.67 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.47-1.37(m, 2H), 1.30(t,3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **310.20** [M+1]

第五步:

2-氯-4-((反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**79f**)

2-chloro-4-((*trans*-4-cyanocyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **79e** (810 mg, 2.6 mmol)溶解于四氢呋喃/水(4 mL/4 mL)中, 加入氢氧化锂(247 mg, 5.2 mmol)室温搅拌1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物2-氯-4-((反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**79f** (白色固体, 790 mg, 产率86%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **282.30** [M+1]

第六步:

反-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈 (**79g**)

trans-4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclohexane-1-carbonitrile

将2-氯-4-(反-4-氰基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **79f** (730 mg, 2.6 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(263 mg, 2.6 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(715 mg, 2.6 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10)得到标题化合物反-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**79g** (白色固体, 553 mg, 产率68%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 4H), 1.82-1.68 (m, 4H)。

LC-MS m/z (ESI)= **278.30** [M+1]

第七步:

反-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈 (**79h**)

trans-4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclohexane-1-carbonitrile

将反-4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**79g** (553 mg, 2 mmol)

溶解于二甲基甲酰胺 (5 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(252 mg, 2 mmol)和碳酸铯(977mg, 3mmol), 0℃搅拌30 min。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水10 mL, 有固体析出, 过滤得到标题化合物反-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**79h** (黄色固体, 420 mg, 产率72%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 4H)。

LC-MS m/z (ESI)= **292.30** [M+1]

第七步:

4-((9-(反-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**79**)

4-((9-(*trans*-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl) amino) -2-fluoro-5-methylbenzamide

将反-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-腈**79h** (100 mg, 0.34 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (52 mg, 0.34 mmol)、碳酸铯(332 mg, 1.02 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(31 mg, 0.034 mmol)溶解于二氧六环2 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测反应至完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 4-((9-(反-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**79** (白色固体, 57 mg, 产率36.2%)。

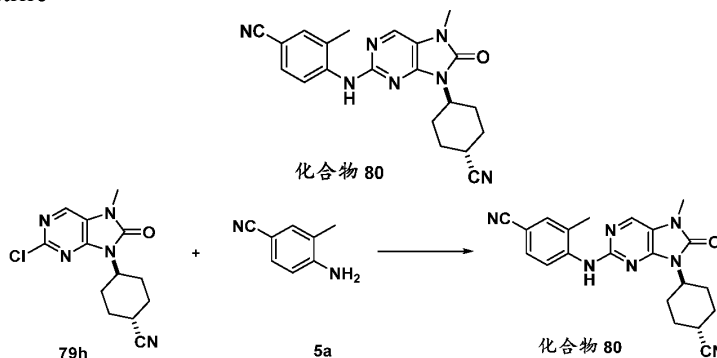
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 4.20-4.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 5H), 2.15(d, 2 H), 1.83 (d, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **424.20** [M+1]

实施例80

4-((9-(反-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物**80**)

4-((9-(*trans*-4-cyanocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



将反-4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-碳腈**79h** (200 mg, 0.68 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲腈**5a** (90.7 mg, 0.68 mmol)、碳酸铯(664mg, 2 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(62 mg, 0.068 mmol)溶解于二氧六环3 mL中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物 4-((9-(反-4-氰基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-

嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈化合物80(白色固体, 120 mg, 产率60%)。

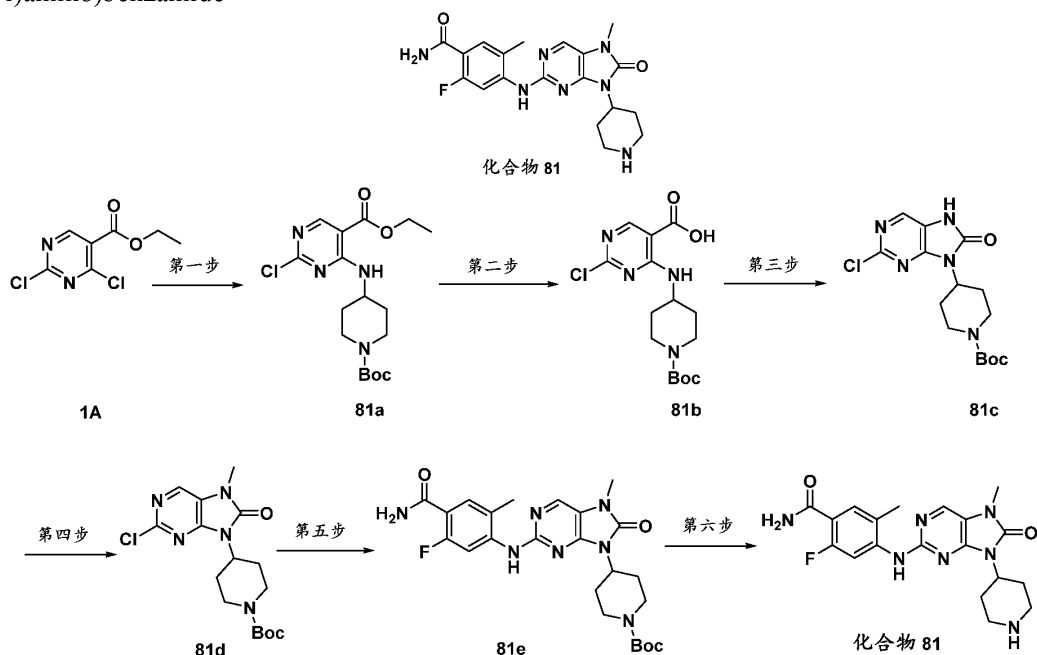
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.76 (dd, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 406.20 [M+1]

实施例81

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺(化合物81)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(81a)

ethyl

4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (5 g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 45.2 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在0℃下加入4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (4.5 g, 22.6 mmol), 在室温搅拌20 小时。TLC监测至反应完全, 加水和乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥后用硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1)浓缩得到标题化合物4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 81a (白色固体, 8.2 g, 产率95%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 3.85 (d, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 - 1.29 (m, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 385.10 [M+1]

第二步:

4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (81b)

4-((1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**81a** (8.2 g, 21.3 mmol) 溶解于四氢呋喃/水(10 mL/5 mL)中, 加入氢氧化锂(1.8 g, 42.7 mmol)室温搅拌1 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩蒸发掉四氢呋喃, 调pH至4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 **81b** (白色固体, 7 g, 产率86%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。

LC-MS m/z (ESI)= **357.10** [M+1]

第三步:

4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**81c**)

tert-butyl 4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)piperidine-1-carboxylate

将4-((1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**81b** (7 g, 19.6 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(1.96 g, 19.6 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(5.4 g, 19.6 mmol), 随后逐步升温至110℃搅拌1.5 小时, TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)= 1:10), 得到标题化合物4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **81c** (白色固体, 6.4g, 产率87%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.06 (d, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

LC-MS m/z (ESI)= **354.10** [M+1]

第四步:

4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**81d**)

tert-butyl 4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)piperidine-1-carboxylate

将4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯**81c** (6.4 g, 18.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(2.28 g, 18.1 mmol)和碳酸铯(8.5 g, 27.1 mmol), 0℃搅拌0.5 小时。TLC监测至反应完全, 向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 **81d** (白色固体, 5.4 g, 产率79%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

LC-MS m/z (ESI)= **368.10** [M+1]

第五步:

4-(2-((4-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(**81e**)

tert-butyl 4-(2-((4-carbamoyl-5-fluoro-2-methylphenyl)amino)-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)piperidine-1-carboxylate

将4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯**81d**(200 mg, 0.54 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (181 mg, 0.54 mmol)、碳酸铯(528 mg, 1.08 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(50 mg, 0.054 mmol)溶解于二氧六环(3mL), 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=60/1)得到标题化合物4-(2-((4-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯**81e**(白色固体, 119 mg, 产率58 %)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.31(s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.40 (s, 9 H)。

LC-MS m/z (ESI)= **500.20** [M+1]

第六步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**81**)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(piperidin-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将4-(2-((4-氨基甲酰基-5-氟-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯**81e** (119 mg, 0.23 mmol)加入到50mL单口瓶中, 盐酸乙酸乙酯2M(10mL)加入其中, 常温搅拌4 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物经Pre-HPLC制备分离得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(哌啶-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**81** (白色固体, 32 mg, 产率23 %)。

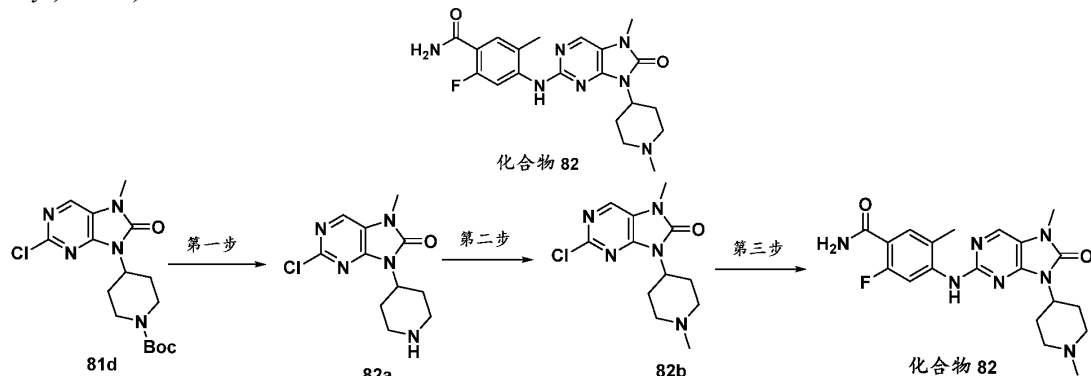
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45-7.37(m, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.68-1.64(m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **400.20** [M+1]

实施例82

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**82**)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-9-(1-methylpiperidin-4-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

2-氯-7-甲基-9-(哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**82a**)

2-chloro-7-methyl-9-(piperidin-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯**81d** (2 g, 5.4 mmol)加入到反应瓶中, 常温搅拌下加入2M盐酸-乙酸乙酯溶液 (10 mL)反应4 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮的盐酸盐 **82a** (白色固体, 1.4 g, 产率91 %)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 6.42(s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.62- 2.50 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **268.10** [M+1]

第二步:

2-氯-7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**82b**)

2-chloro-7-methyl-9-(1-methylpiperidin-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-7-甲基-9-(哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**82a** (1.4 g, 5.4 mmol)溶解于甲醇(20 mL), 加入4A分子筛(100 mg), 然后加入多聚甲醛(783 mg, 27 mmol), 在室温搅拌反应6 小时, 再加入氰基硼氢化钠(1 g, 16.2 mmol)反应2 小时。TLC监测至反应完全, 过滤并浓缩得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **82b** (白色固体, 600 mg, 产率62%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **282.10** [M+1]

第三步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**82**)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-9-(1-methylpiperidin-4-yl)-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-氯-7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**82b**(150 mg, 0.53 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (178 mg, 1.06 mmol)、碳酸铯(518 mg, 1.59 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯))2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钨(II)(48 mg, 0.053 mmol)溶解于二氧六环(3 mL)中, 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 并经过Pre-HPLC制备得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-9-(1-甲基哌啶-4-基)-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**82** (白色固体, 20 mg, 产率18 %)。

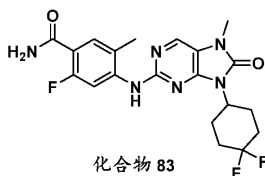
¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93-7.89 (d, 1H), 7.58-7.55 (d, 1H), 7.22(s,2H), 3.34(s, 3H), 2.95-2.92 (d, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.72-1.68 (d, 2H)。

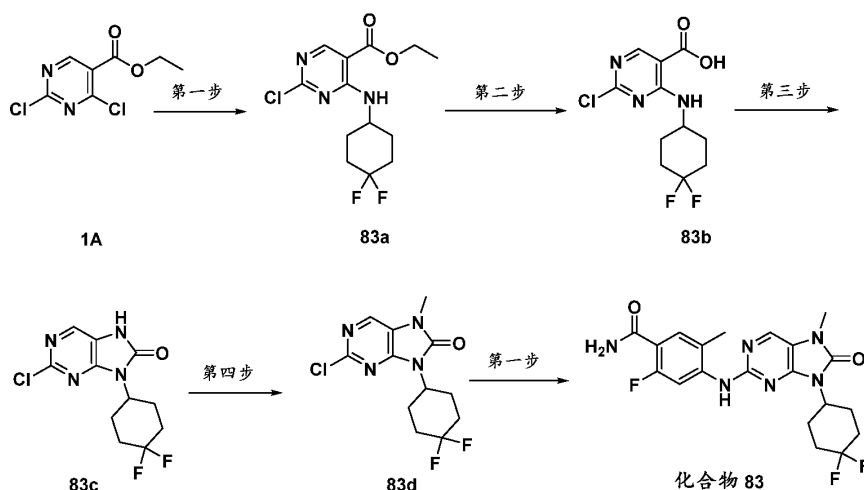
LC-MS m/z(ESI)= **414.20** [M+1]

实施例83

4-((9-(4,4-二氟环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**83**)

4-((9-(4,4-difluorocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide





第一步:

2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**83a**)

ethyl-2-chloro-4-((4,4-difluorocyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (6.5 g, 29.41mmol)、4,4-二氟环己-1-胺盐酸盐(5.0 g, 29.41 mmol)溶解于乙腈(100 mL), 常温搅拌下加入碳酸钾(10.16 g, 73.52 mmol)反应4小时。TLC监测至反应完毕后过滤, 滤渣用乙酸乙酯清洗, 将滤液浓缩通过硅胶柱色谱分离提纯(正己烷/乙酸乙酯(v/v)= 1:1)得标题化合物2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**83a** (白色固体, 8.0 g, 产率85.10%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 6H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.23 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **320.10** [M+1]

第二步:

2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**83b**)

2-chloro-4-((4,4-difluorocyclohexyl) amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**83a** (4 g, 12.47 mmol)溶解于四氢呋喃/水(50 mL/50 mL)中, 加入氢氧化锂(597mg, 24.94 mmol)室温搅拌1 小时。TLC监测至反应完全, 旋干四氢呋喃, 用2N盐酸调pH为5左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**83b** (白色固体, 3.4g, 产率91.53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 2.12 - 1.89 (m, 6H), 1.72 - 1.56 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **292.00** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**83c**)

2-chloro-9-(4,4-difluorocyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**83b** (3.34 g, 11.45 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(50 mL), 加入三乙胺(1.6 mL, 11.45 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.22 mL, 11.45mmol); 后逐步升温至120℃搅拌1.5 小时。TLC检测反应完毕, 将反应液倒入冰水中, 过滤搜集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得标题化合物2-氯-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**83c** (白色固体, 2.2 g, 产率78.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 2.17 -

1.94 (m, 6H), 1.87 - 1.80 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 289.10 [M+1]

第四步:

2-氯-7-甲基-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (83d)

2-chloro-9-(4,4-difluorocyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮83c (2.62 g, 9.08 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (50 mL), 在0度下加入硫酸二甲酯(1.14 g, 9.08 mmol)和碳酸铯(4.44g, 13.61mmol), 0℃搅拌1 小时。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤收集固体得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮83d (白色固体, 2.2g, 产率80%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 4.55-4.39 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.90-1.79 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 303.10 [M+1]

第五步:

4-((9-(4,4-二氟环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物83)

4-((9-(4,4-difluorocyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将2-氯-7-甲基-9-(4,4-二氟环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮83d (150 mg, 0.495 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (166.6 mg, 0.991 mmol)、碳酸铯(323 mg, 0.991 mmol)、甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)(45 mg, 0.05 mmol)溶解于二氧六环, 氮气保护并换气, 在100℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 搜集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物4-((9-(4,4-二氟环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物83 (白色固体, 30mg, 产率14%)。

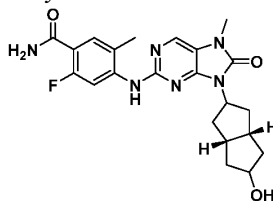
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 - 1.94 (m, 6H), 1.87 - 1.81 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 435.10 [M+1]

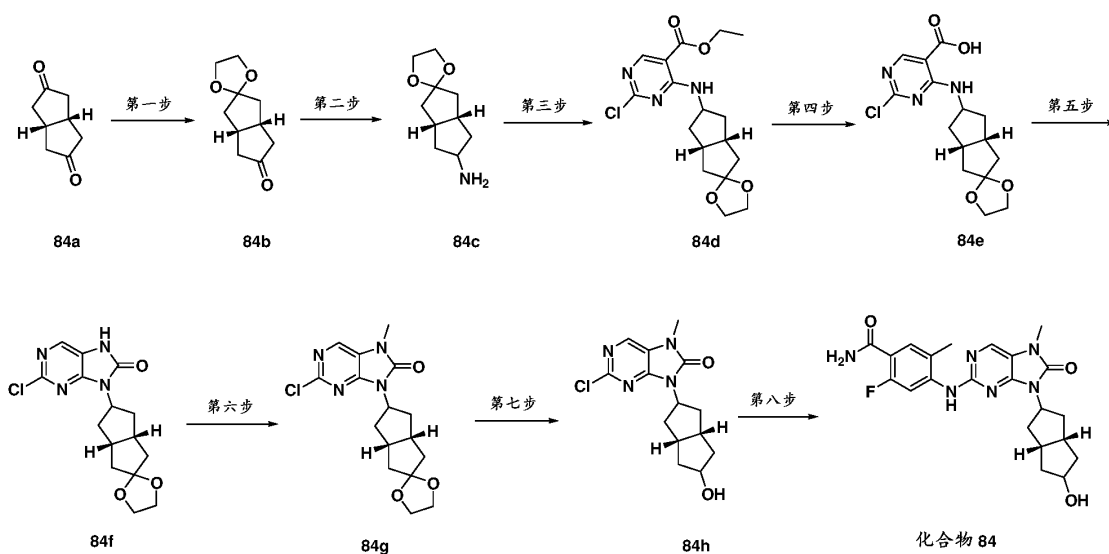
实施例84

2-氟-4-((9-((3aR, 6aS)-5-羟基八氢戊烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物84)

2-fluoro-4-((9-((3aR,6aS)-5-hydroxyoctahydopentalen-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 84



第一步:

(3aR,6aS)-四氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5(3H)-酮 (**84b**)

(3aR,6aS)-tetrahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5(3H)-one

将(3aR,6aS)-四氢戊烯-2,5(1H,3H)-二酮**84a** (20 g, 145 mmol)、对甲苯磺酸(2.7 g, 14.5 mmol)加入干燥的反应瓶, 然后用甲苯(250 mL)溶解, 在120℃下滴加乙二醇(7.3 mL, 130 mmol), 加毕回流反应3小时。TLC监测至反应结束, 浓缩经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1)得到标题化合物(3aR,6aS)-四氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5(3H)-酮**84b** (浅黄色液体, 10.8 g, 产率40.88%)。

LC-MS m/z (ESI) = **183.10** [M+1]

第二步:

(3aR,6aS)-六氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5-胺 (**84c**)

(3aR,6aS)-hexahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-amine

将(3aR,6aS)-四氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5(3H)-酮**84b** (10.8 g, 59 mmol)用甲醇(100 mL)溶解, 再加入乙酸铵(45 g, 590 mmol)在55℃下反应2小时, 然后加入氨基硼氢化钠(5.5 g, 88.5 mmol)继续反应2小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到标题化合物(3aR,6aS)-六氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5-胺 **84c** (粗品, 黄色液体, 5.5 g, 产率17.82%)。

LC-MS m/z (ESI) = **184.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**84d**)

ethyl 2-chloro-4-(((3aR,6aS)-hexahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将(3aR,6aS)-六氢-1H-螺[戊烯-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5-胺**84c** (5.5 g, 30.03 mmol)和碳酸钾(12.4 g, 90.1 mmol), 用乙腈(100 mL)混匀, 在0℃下加入2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (9.9 g, 45.05 mmol), 升至室温反应过夜。TLC监测至反应结束, 过滤收集滤液, 浓缩后经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8/1)得到标题化合物2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**84d** (浅黄色固体, 0.74 g, 产率6.70%)。

LC-MS m/z (ESI) = **368.10** [M+1]

第四步:

2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸
(**84e**)

2-chloro-4-(((3aR,6aS)-hexahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**84d** (0.74 g, 2.01 mmol)用四氢呋喃/水=1/1(40 mL)溶解, 再加入氢氧化锂一水合物(0.24 g, 6.03 mmol)室温搅拌1 小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 使用2N盐酸调节pH至3左右, 析出白色固体, 过滤, 收集滤饼并干燥, 得到标题化合物2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**84e** (白色固体, 0.5 g, 产率73.20%)。

LC-MS m/z (ESI) = **340.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**84f**)

2-chloro-9-((3aR,6aS)-hexahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-(((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**84e** (0.5 g, 1.47 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(0.41 g, 1.47 mmol)加入干燥的反应瓶, 用N,N-二甲基乙酰胺(20 mL)溶解, 在0℃下滴加三乙胺(0.2 mL, 1.47 mmol), 加毕后升至室温反应30 min, 然后置于120℃下反应2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入六倍体积的冰水中, 析出淡黄色固体, 过滤, 滤饼用水(60 mL)洗涤并干燥, 得到目标化合物2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84f** (淡黄色固体, 0.38 g, 产率76.77%)。

LC-MS m/z (ESI) = **337.10** [M+1]

第六步:

2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**84g**)

2-chloro-9-((3aR,6aS)-hexahydro-1H-spiro[pentalene-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84f** (0.38 g, 1.13 mmol)、硫酸二甲酯(0.14 g, 1.13 mmol)和碳酸铯(0.55 g, 1.69 mmol)加入干燥的反应瓶, 用N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解, 室温反应1 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到标题化合物2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84g** (黄色液体, 粗品, 0.68 g, 产率174%)。

LC-MS m/z (ESI) = **351.10** [M+1]

第七步:

2-氯-9-((3aR,6aS)-5-羟基八氢戊烯-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**84h**)

2-chloro-9-((3aR,6aS)-5-hydroxyoctahydropentalen-2-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-((3aR,6aS)-六氢-1H-螺环[戊烯-2,2'-[1,3]二氧杂环]-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84g** (0.39 g, 1.13 mmol, 理论值), 用四氢呋喃/甲醇=10/1(11 mL)溶解, 加入稀盐酸(3.8 mL, 3 mol/L)室温反应1.5小时后除去四氢呋喃和甲醇, 用饱和碳酸氢钠调节pH至8左右, 加入乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到黄色固体0.37 g, 再将黄色固体(0.37 g)用四氢呋喃/甲醇=10/1(11 mL)溶解, 加入硼氢化钠(0.05 g, 1.35 mmol), 室温反应2 小时。TLC监测至反应结束, 向反应体系中加入水(0.5 mL)淬灭反应, 使用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/2)得到标题化合物2-氯-9-((3aR,6aS)-5-羟基八氢戊烯-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84h** (白色固体, 0.27 g, 产率77.38%)。

第八步:

2-氟-4-((9-((3aR,6aS)-5-羟基八氢戊烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**84**)

2-fluoro-4-((9-((3aR,6aS)-5-hydroxyoctahydropentalen-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-((3aR,6aS)-5-羟基八氢戊烯-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**84h** (0.19 g, 0.61 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺**中间体2** (0.41 g, 2.46 mmol)、碳酸铯(0.8 g, 2.46 mmol)和Brettphos G3 Pd(56 mg, 0.061 mmol), 用1,4-二氧六环(20 mL)溶解, 氮气置换三次, 在110℃下反应4小时。TLC监测至反应结束, 使用硅胶柱色谱分离纯化(DCM/MeOH(v/v)=30/1)得到目标化合物2-氟-4-((9-((3aR, 6aS)-5-羟基八氢戊烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺**化合物84** (白色固体, 0.14 g, 产率52.10%)。

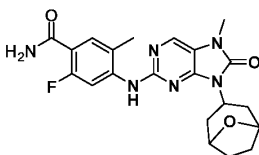
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 3H), 1.23 (d, 2H)。

LC-MS *m/z* (ESI) = **441.20** [M+1]

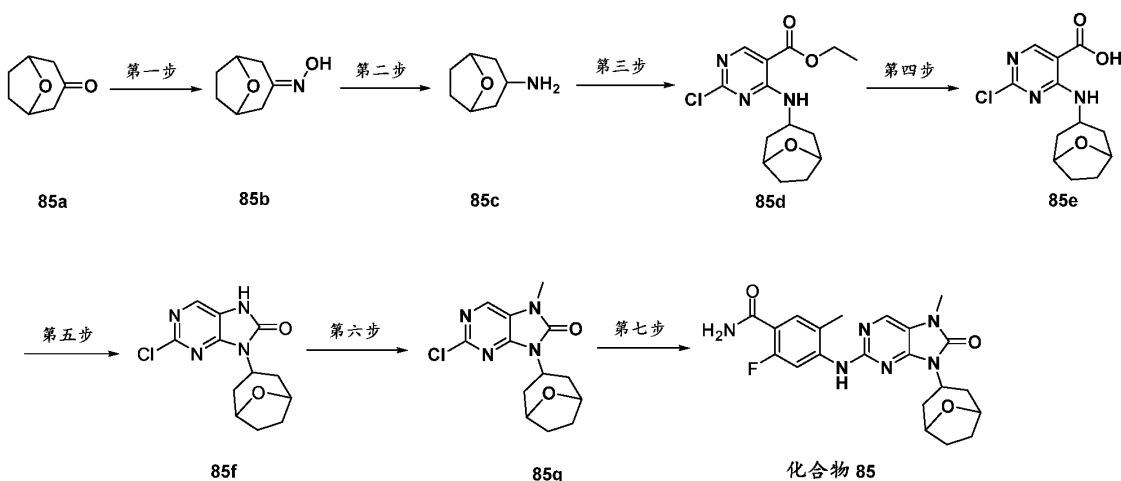
实施例85

4-((9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**85**)

4-((9-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



化合物 **85**



第一步:

8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-酮肟 (**85b**)

8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one oxime

将8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮**85a** (1.4 g, 11.1 mmol)、盐酸羟胺(925 mg, 13.3 mmol)和碳酸钾(3.1 g, 22.2 mmol)溶解于乙醇/水(10/5 mL)混合溶剂中, 在80℃下反应2小时。TLC监测至反应结束, 旋干乙醇, 加水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层得到标题化合物8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-酮肟**85b** (淡黄色固体, 粗品, 1.56 g, 产率100%)。

LC-MS m/z (ESI)= **142.10** [M+1]

第二步:

8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-胺 (**85c**)

8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

将8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-酮肟 **85b** (1.5 g, 10.64 mmol)溶解于甲醇(30 mL)中, 室温下加入六水氯化镍(2.53 g, 10.64 mmol), 在室温下反应0.5 小时后, 将反应液冷却至-30℃, 缓慢添加硼氢化钠(6.0 g, 159.6 mmol), 添加完毕缓慢升至室温反应过夜。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层得到标题化合物8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-胺 **85c** (淡黄色油状物, 639 mg, 产率45%)。

LC-MS m/z (ESI)= **128.10** [M+1]

第三步:

4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (**85d**)

ethyl 4-((8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (1.1 g, 5.03 mmol)、碳酸钾(1.74 g, 12.58 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在0℃下加入8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-胺**85c** (639mg, 5.03 mmol), 在室温下搅拌反应20 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加水30 mL, 有固体析出, 过滤并用水洗3次, 干燥固体得到标题化合物4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**85d** (白色固体, 1.01g, 产率64.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.91 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 4H), 4.30-4.24 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.66 (d, 2H), 1.32 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **312.10** [M+1]

第四步:

4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**85e**)

4-((8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**85d** (1.0 g, 3.21 mmol)溶解于四氢呋喃10 mL, 水5 mL中, 加入氢氧化锂(308 mg, 12.83 mmol)室温下搅拌1小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH至4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩干燥得到标题化合物4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**85e** (白色固体, 808 mg, 产率87.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.83 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.65 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **284.20** [M+1]

第五步:

9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**85f**)

9-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-chloro-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**85e** (808 mg, 2.85 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL)中, 加入三乙胺(288 mg, 2.85 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(784 mg, 2.85 mmol), 随后逐步升温至120℃搅拌1.5小时。TLC监测至反应结束, 反应液经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1~1:10)得到标题化合物9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**85f** (白色固体, 653 mg, 产率71%)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **281.10** [M+1]

第六步:

9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**85g**)

9-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-chloro-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**85f** (653 mg, 2.33 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在0℃下加入硫酸二甲酯(293 mg, 2.33 mmol)和碳酸铯(1.52 g, 4.65 mmol)搅拌反应1小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入30mL水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相得到标题化合物9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**85g** (白色固体, 533 mg, 产率81.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 8.34 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.79 (t, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **295.20** [M+1]

第七步:

4-((9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**85**)

4-((9-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**85g** (100 mg, 0.34 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (57 mg, 0.34 mmol)、碳酸铯(221 mg, 0.68 mmol)、Brettphos Pd G3(31 mg, 0.034 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在100℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物4-((9-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**85** (白色固体, 41 mg, 产率28.9%)。

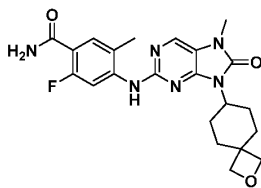
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 2.03 (t, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.67 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 427.20 [M+1]

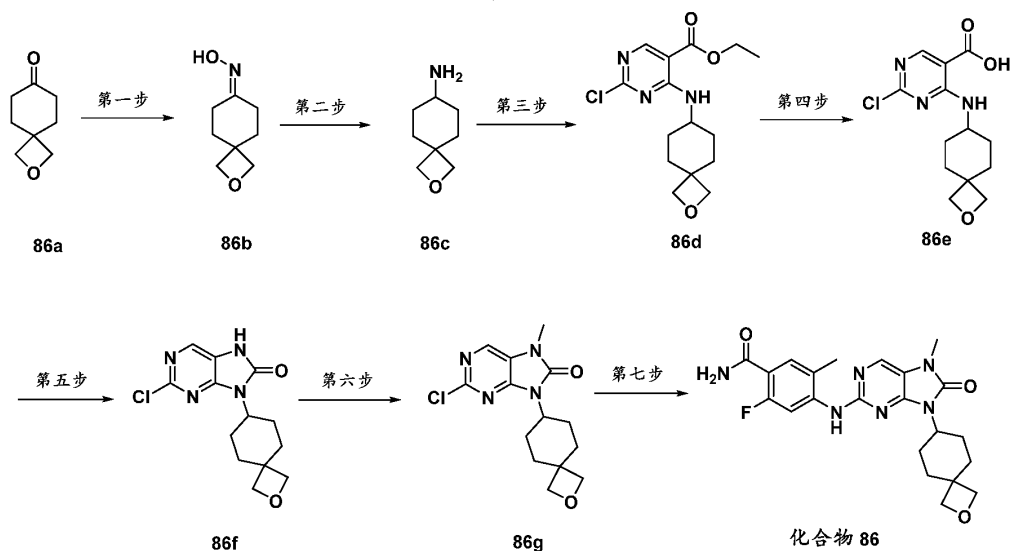
实施例86

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物86)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



化合物 86



第一步:

2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮肟 (86b)

2-oxaspiro[3.5]nonan-7-one oxime

将2-氧杂螺[3.5]壬基-7-酮86a (1.5 g, 10.7 mmol)、盐酸羟胺(744 mg, 10.7 mmol)和碳酸钾(2.95 g, 21.4 mmol)溶解于乙醇/水(10/5 mL)混合溶剂中, 在80℃下反应2小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 加水和乙酸乙酯萃取浓缩有机层得到标题化合物2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮肟86b (淡黄色固体, 1.45g, 产率89%)。

LC-MS m/z (ESI)= 156.10 [M+1]

第二步:

2-氧杂螺[3.5]壬-7-胺(86c)

2-oxaspiro[3.5]nonan-7-amine

将2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮肟 86b (1.45 g, 9.34 mmol)溶解于甲醇(30 mL)中, 室温下加入六水氯化镍(2.22 g, 9.34 mmol), 在室温下反应0.5 小时后, 将反应液冷却至-30℃, 缓慢添加硼氢化钠(5.3 g, 140.1 mmol), 添加完毕缓慢升至室温反应过夜。TLC监测至反应结束, 向反应液中加水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层得到标题化合物2-氧杂螺[3.5]

壬-7-胺**86c** (淡黄色油状物, 481 mg, 产率37.6%)。

LC-MS m/z (ESI)= **142.20** [M+1]

第三步:

乙基-4 - ((2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (**86d**)

ethyl 4-((2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (753 mg, 3.41 mmol)、碳酸钾(940 mg, 6.81 mmol)溶解于乙腈(20 mL)中, 在0℃下加入8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-胺**86c**(481 mg, 3.41 mmol), 随后升至室温搅拌反应20 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加水30mL, 有固体析出, 过滤并用水洗3次, 浓缩得到标题化合物乙基-4 - ((2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯**86d** (白色固体, 640 mg, 产率57.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 4.34-4.29 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.65- 1.56 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **326.20** [M+1]

第四步:

4-((2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**86e**)

4-((2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将乙基-4 - ((2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯**86d** (640 mg, 1.96 mmol)溶解于四氢呋喃10 mL, 水5 mL中, 再加入氢氧化锂(189 mg, 7.86 mmol), 室温下搅拌1 小时。TLC监测至反应结束, 将四氢呋喃旋干, 调pH至4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物4-((2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**86e** (白色固体, 518 mg, 产率88.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 1.99 (d, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **298.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**86f**)

2-chloro-9-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 **86e** (518 mg, 1.74 mmol)溶于二甲基乙酰胺(20 mL)中, 加入三乙胺(175 mg, 1.74 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(479 mg, 1.74 mmol), 随后逐步升温至120℃, 搅拌1.5 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1~1:10), 得到标题化合物2-氯-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**86f** (白色固体, 353 mg, 产率72.8%)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 4H), 1.69 (d, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **295.10** [M+1]

第六步:

2-氯-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**86g**)

2-chloro-7-methyl-9-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**86f** (353 mg, 1.18 mmol)溶

解于二甲基甲酰胺(10ml)中,在0℃下加入硫酸二甲酯(150 mg, 1.18 mmol)和碳酸铯(464 mg, 3.36 mmol)搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束,加入30mL水,用乙酸乙酯萃取,浓缩有机相得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**86g**(白色固体, 313 mg, 产率85.5%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.22- 4.08 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.69 (d, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **309.20** [M+1]

第七步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**86**)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-氯-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **86g** (60 mg, 0.194 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体**2** (33 mg, 0.194 mmol)、碳酸铯(127 mg, 0.39 mmol)、Brettphos Pd G3(17 mg, 0.019 mmol)溶解于二氧六环中,氮气保护并换气,在100℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束,浓缩反应液,残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.5]壬基-7-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**86** (白色固体, 21mg, 产率24.7%)。

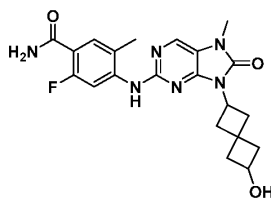
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (d, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (t, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)=**441.20** [M+1]

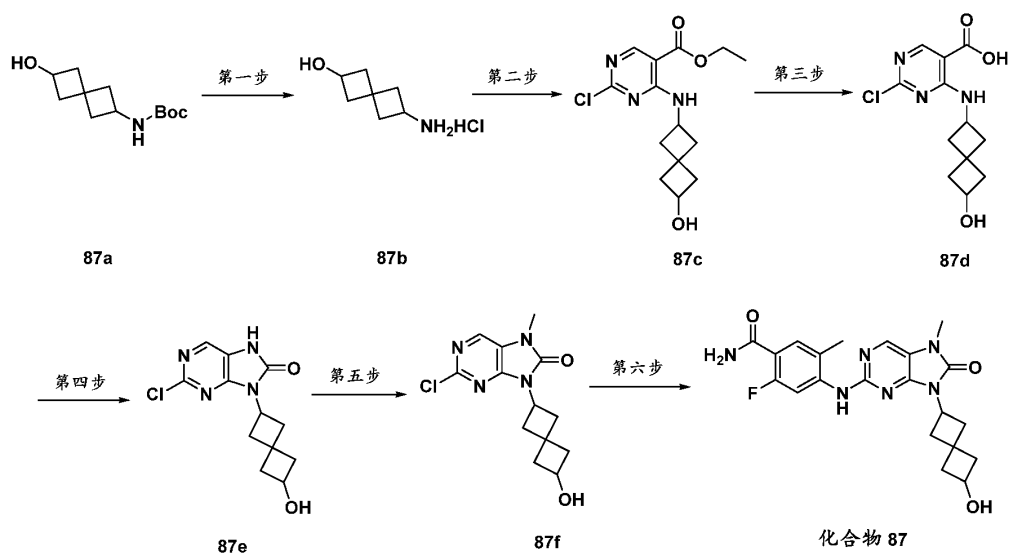
实施例87

2-氟-4-((9-(6-羟基螺环[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**87**)

2-fluoro-4-((9-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 **87**



第一步:

6-氨基螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐 (**87b**)

6-aminospiro[3.3]heptan-2-ol hydrochloride

将叔丁基(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基甲酸酯**87a** (2 g, 8.80 mmol)用4 M 氯化氢-1,4-二氧六环(15 mL)溶解, 常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉1,4-二氧六环溶液得标题化合物6-氨基螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐**87b** (淡黄色固体, 粗品, 1.44 g, 产率100%)。

LC-MS m/z (ESI)= **163.10** [M+1]

第二步:

2-氯-4-((6-羟基螺[3.3]庚-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**87c**)

ethyl 2-chloro-4-((3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (2.92 g, 13.20 mmol)、6-氨基螺[3.3]庚烷-2-醇盐酸盐**87b** (1.44 g, 8.80 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 搅拌加入碳酸钾(3.65 g, 26.40 mmol), 在室温搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩通过柱分离提纯(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=4:1)得标题化合物2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**87c** (白色固体g, 1.36 g, 产率49.57%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.31 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **312.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-((6-羟基螺[3.3]庚-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**87d**)

2-chloro-4-((6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((6-羟基螺[3.3]庚-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**87c** (1.0 g, 3.21 mmol)溶解于四氢呋喃10 mL, 水10 mL中, 加入氢氧化锂(269 mg, 6.42 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测至反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用2 N盐酸调pH为5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((6-羟基螺[3.3]庚-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**87d** (760 mg, 白色固体, 产率83.52%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.75 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.90 (s, 1H),

4.42-4.32 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **284.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**87e**)

2-chloro-9-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**87d** (760 mg, 2.68 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(10 mL), 加入三乙胺(0.37 mL, 2.68 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.57 mL, 2.68 mmol), 随后逐步升温至90℃搅拌2 小时。TLC监测至反应完毕, 将反应液倒入冰水中, 过滤收集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得到标题化合物2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**87e**(580 mg, 白色固体, 产率77.13%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.92-1.87 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **281.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**87f**)

2-chloro-9-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**87e** (580 mg, 2.07 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (5 mL), 0℃下加入硫酸二甲酯(260 mg, 2.07 mmol)和碳酸铯(1.3 g, 4.13 mmol)搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤搜集固体得到标题化合物2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**87f**(380 mg, 白色固体, 产率62.40%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 3H), 1.93-1.87 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **295.10** [M+1]

第六步:

2-氟-4-((9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**87**)

2-fluoro-4-((9-(6-hydroxyspiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **87f** (130 mg, 0.44 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体 **2** (222 mg, 1.32 mmol)、碳酸铯 (311mg, 0.88 mmol)、Brettphos Pd G3(40 mg, 0.044 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(6-羟基螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**87** (白色固体, 35 mg, 产率18.62%)。

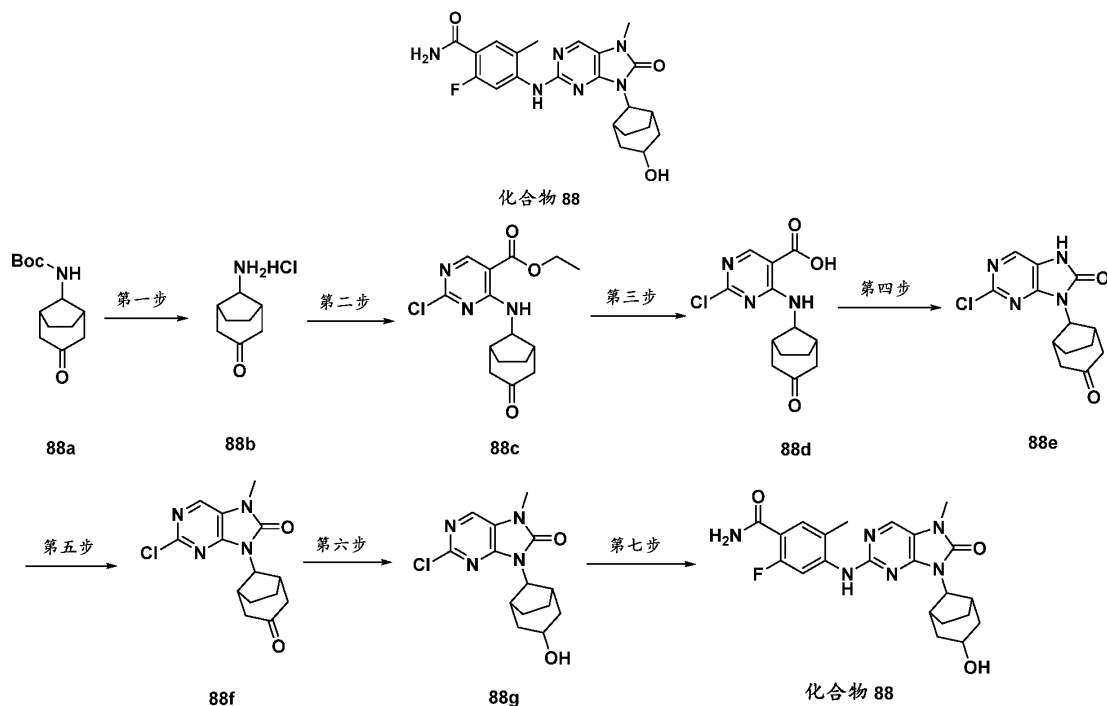
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 3H), 1.92 - 1.83 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **427.20** [M+1]

实施例88

2-氟-4-((9-(3-羟基双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物88)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxybicyclo[3.2.1]octane-8-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

8-氨基双环[3.2.1]辛-3-酮盐酸盐 (88b)

8-aminobicyclo[3.2.1]octan-3-one hydrochloride

将(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)氨基甲酸叔丁酯88a (1.0 g, 4.18 mmol)溶于4N盐酸二氧六环(40 mL), 室温反应1 小时。TLC监测反应结束, 直接将反应液浓缩至干, 得目标化合物8-氨基双环[3.2.1]辛-3-酮盐酸盐88b(白色固体, 730 mg, 产率99.45%)。

¹H NMR (401 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 176.20 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (88c)

ethyl 2-chloro-4-((3-oxobicyclo[3.2.1]octan-8-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (1.38g, 6.26 mmol)、8-氨基双环[3.2.1]辛-3-酮盐酸盐88b (730 mg, 4.17 mmol), 碳酸钾 (1.73 g, 12.52 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 反应液在室温反应16 小时。TLC监测反应结束, 过滤, 并用少量乙腈清洗固体, 将滤液合并后浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯(v/v)= 1: 1)后得目标化合物2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯88c(白色固体, 1.0 g, 产率74.01 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (d, 2H), 8.68 (s, 1H), 4.36-4.30 (q, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 2.66-2.65 (m, 2H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 2H), 1.31 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = **324.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**88d**)

2-chloro-4-((3-oxobicyclo[3.2.1]octan-8-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**88c**(1.0 g, 3.09 mmol)溶解于四氢呋喃20 mL, 水20 mL中, 加入氢氧化锂(259 mg, 6.18 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用2N盐酸调pH为5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**88d**(白色固体, 800 mg, 产率87.59%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.93 (s, 1H), 9.20 (d, 2H), 8.64 (s, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **296.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**88e**)

2-chloro-9-(3-oxobicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((3-氧双环[3.2.1]辛-8-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**88d**(800 mg, 2.71 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL), 加入三乙胺(0.37 mL, 2.7 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.58 mL, 2.7 mmol), 随后逐步升温至90℃搅拌反应2 小时。TLC监测反应完毕, 将反应液倒入冰水中, 过滤搜集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得标题化合物2-氯-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88e**(白色固体, 630 mg, 产率94.71%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.65-3.64 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **293.00** [M+1]

第五步:

2-氯-7-甲基-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**88f**)

2-chloro-7-methyl-9-(3-oxobicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88e**(630 mg, 2.15 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(0.2 mL, 2.15 mmol)和碳酸铯(1.4 g, 4.3 mmol)搅拌反应1 小时。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤、搜集固体得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88f**(白色固体, 490 mg, 产率74.22%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.66-3.65 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **307.10** [M+1]

第六步:

2-氯-9-(3-羟基双环[3.2.1]辛-8-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**88g**)

2-chloro-9-(3-hydroxybicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-7-甲基-9-(3-氧代双环[3.2.1]辛-8-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88f**(490 mg, 1.6 mmol)溶解于四氢呋喃(30 mL)和甲醇(30 mL), 在0℃下加入硼氢化钠(181 mg, 4.79 mmol)反应2 小时。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤、搜集固体得到标题化合物2-氯-9-(3-羟基双环[3.2.1]辛-8-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88g**(白色固体, 380 mg, 产率77.04%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 5H), 1.28-1.22 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **309.10** [M+]

第七步:

2-氟-4-((9-(3-羟基双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物88)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxybicyclo[3.2.1]octane-8-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氟-9-(3-羟基双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**88g** (100 mg, 0.32 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体 **2** (164 mg, 0.96 mmol)、碳酸铯(228 mg, 0.64 mmol)、Brettphos Pd G3(29 mg, 0.032 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基双环[3.2.1]辛烷-8-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**88** (白色固体, 83 mg, 产率59.20%)。

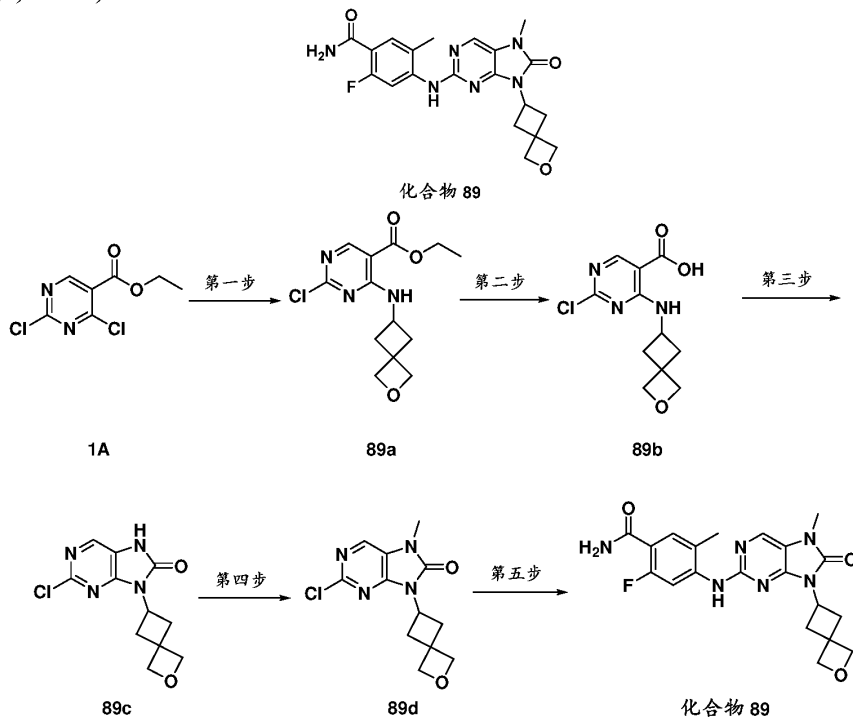
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.62 (t, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.35 (t, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = **441.20** [M+]

实施例89

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.3]庚基-6-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物89)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (**89a**)

ethyl 4-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (4.43 g, 20.05 mmol)、2-氧杂螺[3.3]庚-6-胺盐酸盐 (2.0 g, 13.37 mmol)、碳酸钾 (5.54 g, 40.10 mmol) 溶于乙腈 (60 mL) 中, 反应液在室温反应16 小时。TLC监测反应结束, 过滤, 并用少量乙腈清洗固体, 将滤液合并后浓缩, 粗品经柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯(v/v)= 1:1)后得目标化合物4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**89a** (白色固体, 3.0 g, 产率75.38 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.30-4.27 (q, 2H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.30 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **298.10** [M+1]

第二步:

4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**89b**)

4-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 **89a** (3.0 g, 10.08 mmol) 溶于四氢呋喃/水(30 mL/30 mL)中, 加入氢氧化锂(845 mg, 20.15 mmol), 室温搅拌1小时。TLC监测至反应结束, 浓缩除去四氢呋喃, 用2N盐酸调pH为5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**89b** (白色固体, 1.8 g, 产率66.24 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.76 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.57(s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **270.20** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**89c**)

2-chloro-9-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**89b** (1.8 g, 6.67 mmol) 溶解于二甲基乙酰胺(40 mL), 加入三乙胺(0.92 mL, 6.67 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.4 mL, 6.67 mmol), 随后逐步升温至90℃搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 过滤收集固体, 水洗3次真空浓缩干燥得2-氯-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**89c** (白色固体, 1.3 g, 产率73.03 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.71-4.63 (m, 5H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **267.10** [M+1]

第四步:

2-氯-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**89d**)

2-chloro-7-methyl-9-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**89c** (1.3 g, 4.87 mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(0.46 mL, 4.87 mmol)和碳酸铯(3.18 g, 9.75 mmol), 搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤、搜集固体得到标题化合物2-氯-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**89d** (白色固体, 875 mg, 产率63.94 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **281.10** [M+1]

第五步:

2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.3]庚基-6-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物89)

2-fluoro-5-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-(2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-氟-7-甲基-9-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **89d** (200 mg, 0.71 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体 **2** (359 mg, 2.13 mmol)、碳酸铯 (502mg, 1.42 mmol)、Brettphos Pd G3(65 mg, 0.071 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(2-氧杂螺[3.3]庚基-6-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物**89** (白色固体, 58 mg, 产率19.82%)。

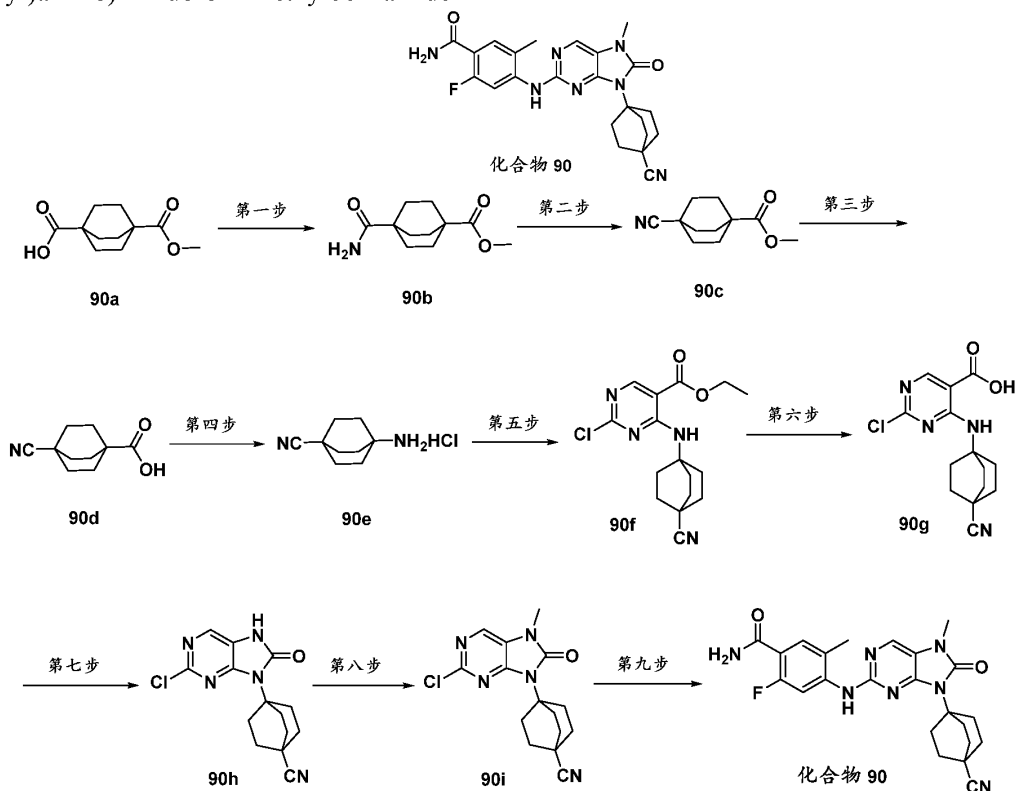
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.67 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 413.20 [M+1]

实施例90

4-((9-(4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物90)

4-((9-(4-cyanobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

4-氨基甲酰基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯 (**90b**)

methyl 4-carbamoylbicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylate

将4-(甲氧羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸**90a** (10.0 g, 47.12 mmol)溶解于无水二氯甲烷(200 mL), 冰浴下加入2-(7-氯杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(18.81 g, 49.47 mmol), 保持温度反应30 min, 加入N,N-二异丙基乙胺(24.62 mL, 141.35 mmol), 随后缓慢多次加入氯化铵固体(3.78 g, 70.67 mmol)。反应逐步恢复至室温并过夜反应。TLC监测反应结束, 反应液直接用0.5N盐酸溶液100 mL, 分液后有机相依次用水和饱和食盐水各100 mL, 干燥并浓缩后得到标题化合物4-氨基甲酰基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯 **90b** (白色固体, 21 g, 粗品)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.94 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.72-1.63 (m, 12 H)。

LC-MS m/z (ESI) = **212.10** [M+1]

第二步:

4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯 (**90c**)

methyl 4-cyanobicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylate

将4-氨基甲酰基双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸甲酯**90b** (21 g, 99.40 mmol) 溶于二氯甲烷(200 mL), 冰浴加入吡啶 (16.02 mL, 198.81 mmol)、三氟乙酸酐(21.00 mL, 149.10 mmol)保持温度继续反应1 小时。TLC 监测反应结束, 直接将反应液过滤, 滤饼用100 mL二氯甲烷清洗, 合并有机相, 随后用1 N盐酸溶液、水、饱和食盐水各100 mL萃取, 干燥浓缩后经柱层析分离后得目标产物4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯**90c** (白色固体, 5.3 g, 两步产率 58.21 %)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ - d_6) δ 3.66 (s, 3H), 1.98 - 1.94 (m, 6H), 1.86 - 1.82 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = **194.10** [M+1]

第三步:

4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸 (**90d**)

4-cyanobicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic acid

将4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯**90c** (5.3 g, 27.43 mmol)溶解于四氢呋喃50 mL, 水50 mL中, 加入氢氧化锂(1.73 g, 41.14 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用2N盐酸调pH为5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸**90d** (白色固体, 5.0 g, 粗品)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 6H), 1.72 - 1.68 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = **180.10** [M+1]

第四步:

4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-腈盐酸盐 (**90e**)

4-aminobicyclo[2.2.2]octane-1-carbonitrile hydrochloride

将4-氰基双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸 **90d** (5.0 g, 27.90 mmol)溶于甲苯 (60 mL) 中, 冰浴加入叠氮磷酸二苯酯 (6.01 mL, 27.90 mmol) 和三乙胺 (3.88 mL, 27.90 mmol), 将反应液室温搅拌1 小时后升温至90℃继续反应3 小时。TLC监测至反应结束, 冷却至室温, 缓慢倒入100 mL 1 N盐酸溶液, 出现大量固体, 过滤收集固体, 且用乙酸乙酯(150 mL)打浆, 真空干燥得标题化合物4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-腈盐酸盐**90e** (白色固体, 7.3 g, 粗品)。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 6H), 1.81 - 1.76 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = **187.10** [M+1]

第五步:

2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**90f**)

ethyl 2-chloro-4-((4-cyanobicyclo[2.2.2]octan-1-yl) amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (8.74 g, 39.53 mmol)、4-氨基双环[2.2.2]辛烷-1-腈盐酸盐**90e** (7.38 g, 39.53 mmol)、碳酸钾 (21.85 g, 158.13 mmol) 溶于乙腈 (200 mL) 中, 反应液在室温反应16 小时。TLC监测反应结束, 过滤, 并用少量乙腈清洗固体, 将滤液合并后浓缩, 粗品经硅胶柱色谱分离(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 1:1)后得标题化合物2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**90f** (白色固体, 4.0 g, 产率30.23%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 12H), 1.30 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI) = **335.10** [M+1]

第六步:

2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**90g**)

2-chloro-4-((4-cyanobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**90f** (4 g, 11.95 mmol) 溶解于四氢呋喃50 mL, 水50 mL中, 加入氢氧化锂(1.01 g, 23.90 mmol)室温搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用2N盐酸调pH为5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**90g** (白色固体, 3.6g, 产率98.23 %)。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 12H)。

LC-MS m/z (ESI) = **307.10** [M+1]

第七步:

4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-腈 (**90h**)

4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonitrile

将2-氯-4-((4-氰基双环[2.2.2]辛丹-1-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**90g** (3.8 g, 12.39 mmol) 溶解于二甲基乙酰胺(50 mL), 加入三乙胺(1.72 mL, 12.39 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(2.67 mL, 12.39 mmol), 随后逐步升温至120℃搅拌反应1.5 小时。TLC监测反应完毕, 将反应液倒入冰水中, 过滤收集固体并用水洗3次, 真空浓缩干燥得标题化合物4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-腈**90h** (白色固体, 3.3 g, 产率87.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 2.48-2.40 (m, 6H), 2.09-2.03 (m, 6H)。

LC-MS m/z(ESI) = **304.20** [M+1]

第八步:

4-(2-氯-7-甲基-8-氧代7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-腈 (**90i**)

4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)bicyclo[2.2.2]octane-1-carbonitrile

将4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-腈**90h** (3.3 g, 11.43 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (50 mL), 在0度下加入硫酸二甲酯(1.44g, 11.43 mmol)和碳酸铯(5.59 g, 17.15 mmol), 0℃搅拌1 小时。TLC监测反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤收集固体得到标题化合物4-(2-氯-7-甲基-8-氧代7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-腈**90i** (白色固体, 3.1g, 产率89.59 %)。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 6H), 2.10-2.04 (m, 6H)。

LC-MS m/z (ESI) = 318.20 [M+1]

第九步:

4-((9-(4-氟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物90)

4-((9-(4-cyanobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)双环[2.2.2]辛烷-1-醇90i (200 mg, 0.63 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体 2 (318 mg, 1.89 mmol)、碳酸铯(444 mg, 1.26 mmol)、Brettphos Pd G3(57 mg, 0.063 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC监测反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物4-((9-(4-氟基双环[2.2.2]辛烷-1-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物90 (白色固体, 18 mg, 产率6.4%)。

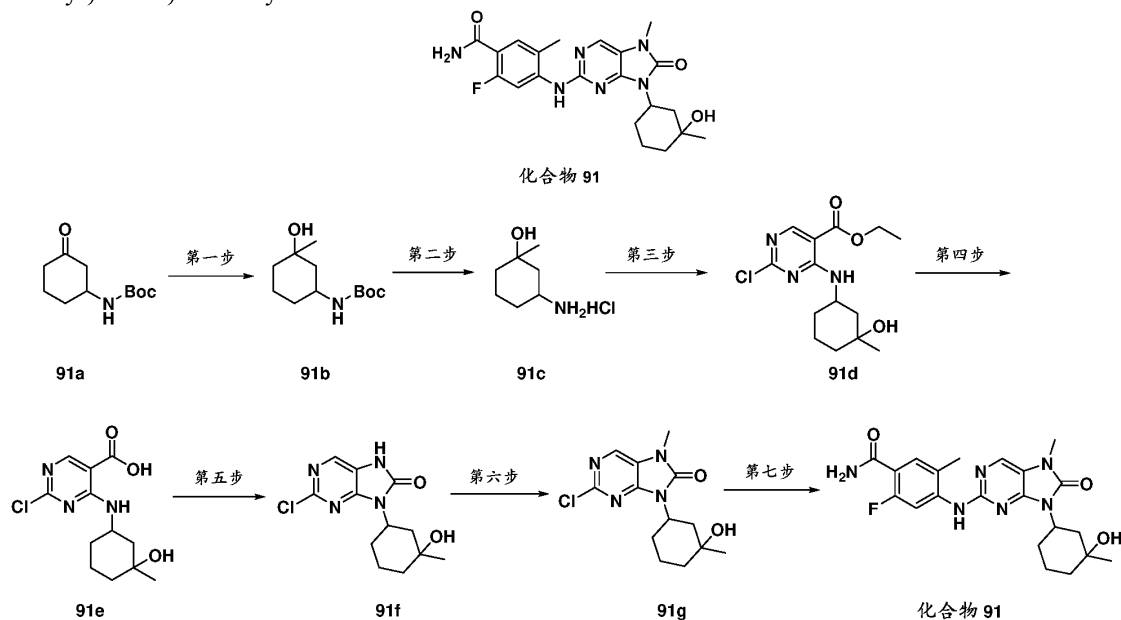
^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (d, 1H), 8.22-8.17 (s, 1H), 7.88-7.53(d, 1H), 7.48-7.29 (d, 1H), 6.31-6.29 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.26 (d, 3H), 2.34 - 2.26 (m, 6H), 2.06 (d, 5H), 1.96 (dd, 4H)。

LC-MS m/z (ESI) = 450.20 [M+1]

实施例91

2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物91)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

叔丁基(3-羟基-3-甲基环己基)氨基甲酸酯 (91b)

tert-butyl (3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)carbamate

将叔丁基(3-氧代环己基)氨基甲酸酯**91a** (5.00 g, 23.4 mmol)溶解于四氢呋喃(80 mL)在-78℃下预冷, 然后经45 min缓慢滴加1.6 M 甲基锂-乙醚溶液(61.5 mL, 98.28 mmol), 反应液在-78℃下搅拌反应1 小时后加入剩余1.6 M 甲基锂-乙醚溶液(61.5 mL, 98.28 mmol), 再在-78℃搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 再加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8:1)纯化得标题化合物叔丁基(3-羟基-3-甲基环己基)氨基甲酸酯**91b** (白色固体, 2.07 g, 产率38.53%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.30 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.67 (q, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.19 - 1.12 (m, 4H), 1.06 (t, 1H), 0.90 (qd, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **230.20** [M+1]

第二步:

3-氨基-1-甲基环己烷-1-醇盐酸盐 (**91c**)

3-amino-1-methylcyclohexan-1-ol hydrochloride

将叔丁基(3-羟基-3-甲基环己基)氨基甲酸酯**91b** (2.07 g, 9.03 mmol)用4M 氯化氢-1,4-二氧六环(10 mL)溶解, 常温搅拌反应。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉1,4-二氧六环溶液得标题化合物3-氨基-1-甲基环己烷-1-醇盐酸盐**91c** (淡黄色固体, 粗品, 1.49 g)。

LC-MS m/z (ESI)= **166.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**91d**)

ethyl 2-chloro-4-((3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (2.99 g, 13.54 mmol)、3-氨基-1-甲基环己烷-1-醇盐酸盐**91c** (1.49 g, 9.03 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 搅拌加入碳酸钾(3.74 g, 27.08 mmol), 在室温搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩通过柱分离提纯(石油醚: 乙酸乙酯(v/v)=4:1)得标题化合物2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**91d** (白色固体, 2.23 g, 产率78.74%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (q, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.31 (t, 4H), 1.26 (d, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **314.10** [M+1]

第四步:

2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**91e**)

2-chloro-4-((3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**91d** (2.23 g, 7.11 mmol)溶解于四氢呋喃/水(15 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂(895 mg, 21.32 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩除去四氢呋喃, 用2N盐酸调pH至3-4, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 搜集固体得到标题化合物2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**91e** (白色固体, 1.6 g, 产率78.79%)。

LC-MS m/z (ESI)= **286.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**91f**)

2-chloro-9-(3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((3-羟基-3-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸**91e** (1.38 g, 4.83 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL), 加入三乙胺(0.67 mL, 4.83 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.04 mL, 4.83 mmol), 随后逐步升温至90℃搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 过滤搜集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得到目标化合物2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**91f** (白色固体, 1.35 g, 产率98.86%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.19 (t, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.70-1.53 (m, 5H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.16 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **283.10** [M+1]

第六步:

2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**91g**)

2-chloro-9-(3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**91f** (1.35 g, 4.77 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(0.45 mL, 4.77 mmol)和碳酸铯(1.56 g, 4.77 mmol), 搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 有固体析出, 过滤、搜集固体得到标题化合物2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**91g** (白色固体, 873 mg, 产率61.61 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.20 (t, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **297.10** [M+1]

第七步:

2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**91**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxy-3-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **91g** (200 mg, 0.67 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 中间体 **2** (338 mg, 2.01 mmol)、碳酸铯 (473 mg, 1.34 mmol)、Brettphos Pd G3(61 mg, 0.067 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**91** (白色固体, 140 mg, 产率48.80%)。

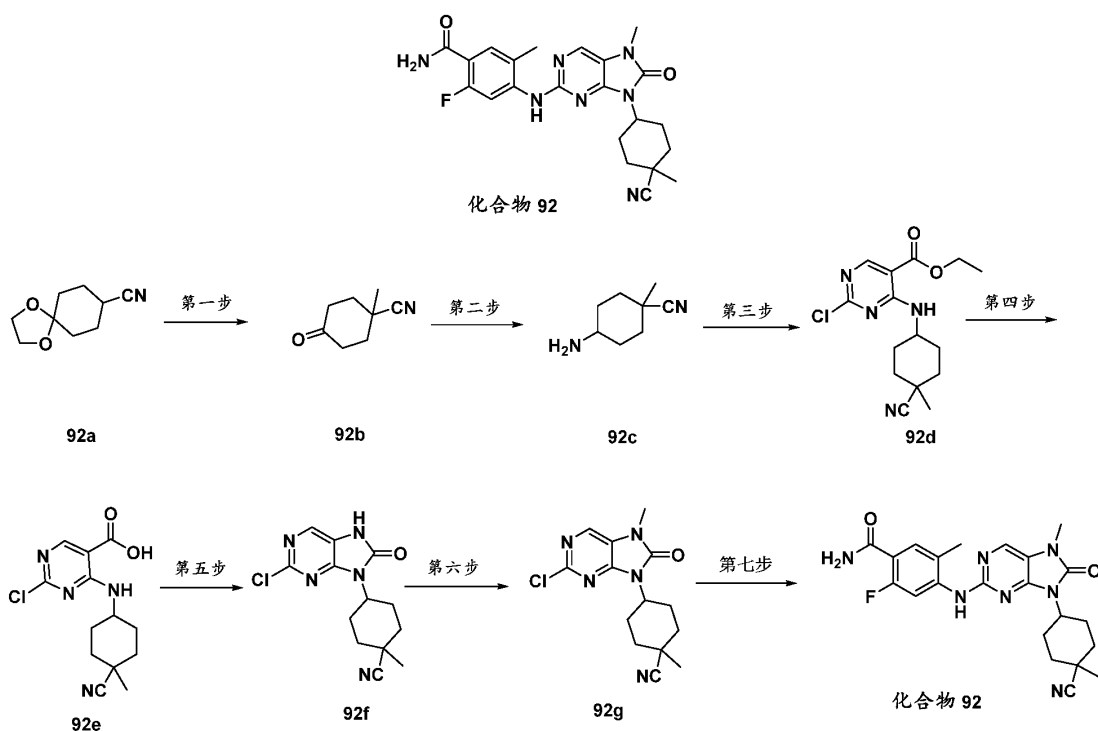
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.35 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 3H), 1.58 (d, 2H), 1.41-1.22 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **429.20** [M+1]

实施例**92**

4-((9-(4-氰基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**92**)

4-((9-(4-cyano-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

1-甲基-4-氧代环己烷-1-碳腈 (**92b**)

1-methyl-4-oxocyclohexane-1-carbonitrile

将1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-碳腈**92a** (5.00 g, 29.9 mmol)溶于THF(60 mL)中, 0℃下缓慢滴加双三氟甲烷磺酰亚胺锂(9.87 mL, 34.38 mmol)搅拌反应, 1 小时后缓慢加入碘甲烷(4.24 g, 29.9 mmol)再搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 用饱和氯化铵溶液以及溴水和乙酸乙酯萃取2次, 无水硫酸镁干燥, 过滤浓缩有机层得中间体8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-碳腈, 再加入THF(60 mL)溶解, 反应液中加入3M HCl(60 mL), 加热至50℃反应5 h。TLC监测至反应结束, 冷却至室温后用3M NaOH调节pH值至7-8, 加入二氯甲烷萃取3次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得标题化合物, 1-甲基-4-氧代环己烷-1-碳腈**92b** (黄色液体, 3.48 g, 产率84.84%)。

LC-MS m/z (ESI)= 138.10 [M+1]

第二步:

4-氨基-1-甲基环己烷-1-碳腈 (**92c**)

4-amino-1-methylcyclohexane-1-carbonitrile

将1-甲基-4-氧代环己烷-1-碳腈 **92b** (3.48 g, 25.37 mmol)溶于无水甲醇(50 mL)中, 常温搅拌下加入甲酸铵(16.00 g, 253.70 mmol)反应4 小时, 再加入氨基硼氢化钠(1.88 g, 30.44 mmol)搅拌反应3 小时。TLC 监测至反应结束, 加入 2N HCl 调节 pH 值至 1-2 搅拌反应 0.5 小时后加入乙酸乙酯萃取 2 次, 再用 2N NaOH 溶液调节 pH 值至 10 左右, 二氯甲烷萃取 3 次, 无水硫酸镁干燥, 浓缩有机相得标题化合物, 4-氨基-1-甲基环己烷-1-碳腈 **92c** (淡黄色液体, 2.80 g, 产率 79.85%)。

LC-MS m/z (ESI)= 139.10 [M+1]

第三步:

2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (92d)

ethyl 2-chloro-4-((4-cyano-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将 2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯 **1A** (6.72 g, 30.39 mmol) 溶于乙腈(30 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(8.40 g, 60.78 mmol), 再缓慢滴加 4-氨基-1-甲基环己烷-1-碳腈 **92c** (2.80 g, 20.26 mmol) 的乙腈溶液(10 mL)搅拌反应 1 小时。TLC 监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20:1)纯化得标题化合物 2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **92d** (白色固体, 2.63 g, 产率 40.22%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (d, 1H), 4.38 (p, 2H), 2.23 - 1.82 (m, 4H), 1.79 - 1.49 (m, 6H), 1.46 - 1.36 (m, 6H)。

LC-MS m/z(ESI)= **323.10** [M+1]

第四步:

2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**92e**)

2-chloro-4-((4-cyano-4-methylcyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将 2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **92d** (2.63 g, 8.15 mmol) 溶于四氢呋喃/水(20 mL/10 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(1.00 g, 24.45 mmol), 常温搅拌反应 2 小时。TLC 监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入 2N HCl 调节 pH 至 3-4 左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物 2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **92e** (白色固体, 2.20 g, 产率 91.59%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.63 - 1.47 (m, 4H), 1.35 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **295.10** [M+1]

第五步:

4-(2-氯-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-碳腈 (**92f**)

4-(2-chloro-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-1-methylcyclohexane-1-carbonitrile

将 2-氯-4-((4-氰基-4-甲基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **92e** (2.20 g, 7.46 mmol) 用 N,N-二甲基乙酰胺(15 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(1.04 mL, 7.46 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.61 mL, 7.46 mmol)反应 2 小时后, 升温至 110℃回流反应 2.5 小时。TLC 监测至反应结束, 加入水和乙酸乙酯萃取 3 次, 浓缩有机层硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=80/1), 得到标题化合物 4-(2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-碳腈 **92f** (白色固体, 0.9 g, 产率 41.35%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 4H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **292.10** [M+1]

第六步:

4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-碳腈 (**92g**)

4-(2-chloro-7-methyl-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)-1-methylcyclohexane-1-carbonitrile

将 4-(2-氯-8-氧代-8,9-二氢-7h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-碳腈 **92f** (0.90 g, 3.08 mmol) 用 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.29 mL, 3.08 mmol)和碳酸铯(1.51 g, 4.62 mmol)反应 2 小时。TLC 监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 析出白色固体, 用水和石油醚洗 3 次过滤得到标题化合物 4-(2-氯-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-碳腈 **92g** (白色固体, 0.85 g, 产

率 90.26%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.36 (s, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 306.10 [M+1]

第七步:

4-((9-(4-氟基-4-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物92)

4-((9-(4-cyano-4-methylcyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将2-氟-9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮92g (200 mg, 0.67 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (338 mg, 2.01 mmol)、碳酸铯(473 mg, 1.34 mmol)、Brettphos Pd G3(61 mg, 0.067 mmol)溶解于二氧六环中, 氮气保护并换气, 在110℃下搅拌4小时。TLC检测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基-3-甲基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物92, 通过SFC拆分得到化合物92-1(白色固体, 12 mg, 产率4.1%, RT = 3.58 min), 化合物92-2(白色固体, 22 mg, 产率7.5%, RT = 4.17 min)。(OZ), 流动相: CO_2 /乙醇=70/30; 柱温: 35℃; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8nm; 二极管阵列检测器波长: 200~400 nm。

化合物92-1:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 438.20 [M+1]

化合物92-2:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26-1.13 (m, 4H)。

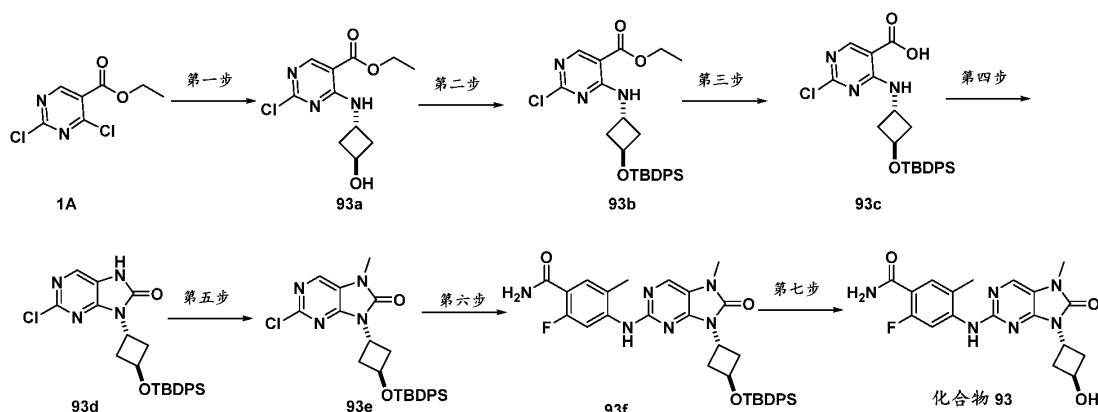
LC-MS m/z (ESI)= 438.20 [M+1]

实施例93

2-氟-4-((9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物93)

2-fluoro-4-((9-(trans-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide





第一步:

2-氯-4-((反-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**93a**)

ethyl 2-chloro-4-((*trans*-3-hydroxycyclobutyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将反-3-氨基环丁烷-1-醇盐酸盐(3.00 g, 34.48 mmol)溶于乙腈(25 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(14.30 g, 103.45 mmol)、2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯**1A** (11.43 g, 51.72 mmol), 升温至常温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-(((1*r*,3*r*)-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **93a** (白色固体, 2.9 g, 产率30.95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 1.32 (t, 3H)。

LC-MS *m/z*(ESI)=**272.00** [M+1]

第二步:

4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(**93b**)

ethyl 4-((*trans*-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclobutyl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((反-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**93a** (3.10 g, 11.41 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL)中, 加入叔丁基二苯基氯硅烷(4.45 mL, 17.11 mmol)、咪唑(1.94 g, 28.52 mmol), 氮气保护并换气, 常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1)纯化得标题化合物4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**93b** (无色液体, 4.18 g, 产率64.26%)。

LC-MS *m/z*(ESI)= **510.20** [M+1]

第三步:

4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**93c**)

4-((*trans*-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclobutyl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylic acid

将4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 **93b** (4.18 g, 8.19 mmol)溶解于四氢呋喃/水(30 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(1.03 g, 24.58 mmol), 常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4, 加水 and 乙酸乙酯萃取两次, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20:1)纯化得标题化合物4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**93c** (白色固体, 3.87 g, 产率97.97%)。

LC-MS *m/z*(ESI)= **482.20** [M+1]

第四步:

9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**93d**)

9-(trans-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclobutyl)-2-chloro-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**93c** (3.87 g, 8.03 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(38 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(1.11 mL, 8.03 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.73 mL, 8.03 mmol)反应2 小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水、乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1)纯化得标题化合物9-((1*r*,3*r*)-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**93d** (白色固体, 1.81 g, 产率47.06%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 6H), 5.05 - 4.97 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 1.02 (s, 9H)。

LC-MS m/z(ESI)=**479.20** [M+1]

第五步:

9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮

(**93e**)

9-(trans-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclobutyl)-2-chloro-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**93d** (1.81 g, 3.78 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.36 mL, 3.78 mmol)和碳酸铯(2.47 g, 7.57 mmol)反应2 小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 加入乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3:1)纯化得标题化合物9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**93e** (白色固体, 1.80 g, 产率96.62%)。

LC-MS m/z(ESI)= **493.20** [M+1]

第六步:

4-((9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (**93f**)

4-((9-(trans-3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**93e** (1.00 g, 2.03 mmol)用1,4-二氧六环(20 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (1.36 g, 8.11 mmol)、碳酸铯(0.99 g, 3.04 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.18 g, 0.20 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=80/1)得标题化合物4-((9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺**93f**(淡黄色固体, 900 mg, 产率71.03%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (dd, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 7H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.13 (p, 1H), 4.76 (tt, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。

LC-MS m/z(ESI)= **625.30** [M+1]

第七步:

2-氟-4-((9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物93)

2-fluoro-4-((9-(*trans*-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将4-((9-(反-3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺**93f** (0.50 g, 0.80 mmol)用4M 氯化氢-1,4-二氧六环(10 mL)溶解, 常温搅拌反应。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉1,4-二氧六环溶液后加入2N NaOH水溶液调节pH至9-10, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用二氯甲烷/甲醇(v/v=200:1)洗两次, 浓缩得标题化合物2-氟-4-((9-(反-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**93** (白色固体, 300 mg, 产率97.02%)。

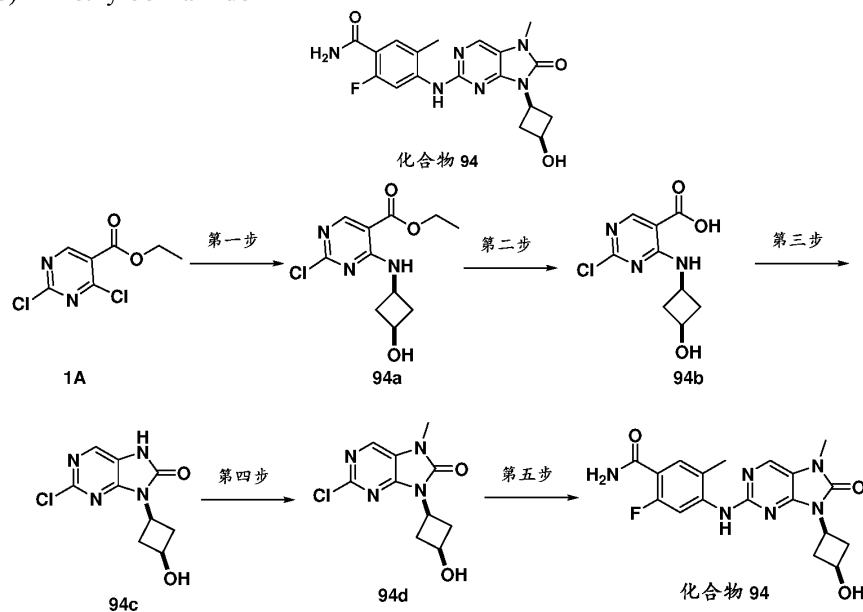
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.09 (q, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 387.20 [M+1]

实施例94

2-氟-4-((9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物94)

2-fluoro-4-((9-(*cis*-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**94a**)

ethyl 2-chloro-4-((*cis*-3-hydroxycyclobutyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将顺-3-氨基环丁烷-1-醇盐酸盐(3.00 g, 34.48 mmol)溶于乙腈(25 mL)中, 0℃搅拌下加入碳酸钾(14.30 g, 103.45 mmol)、2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯**1A** (11.43 g, 51.72 mmol), 升温至常温搅拌反应1 小时, TLC监测至反应结束, 硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**94a** (白色固体, 3.3 g, 产率32.91%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.33 - 1.29

(m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 272.00 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**94b**)

2-chloro-4-((*cis*-3-hydroxycyclobutyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**94a** (3.30 g, 12.14 mmol)溶解于四氢呋喃/水(30 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(1.53 g, 36.44 mmol)常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸**94b** (白色固体, 2.44 g, 产率82.45%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 244.00 [M+1]

第三步:

2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**94c**)

2-chloro-9-((*cis*-3-hydroxycyclobutyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((顺-3-羟基环丁基)氨基)嘧啶-5-羧酸**94b** (2.44 g, 10.01 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(20 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(1.39 mL, 10.01 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(2.16 mL, 10.01 mmol)反应2小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水、二氯甲烷进行萃取, 浓缩有机层得标题化合物2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**94c** (白色固体, 0.90 g, 产率37.35%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.54 (m, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 241.00 [M+1]

第四步:

2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**94d**)

2-chloro-9-((*cis*-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**94c** (0.70 g, 1.25 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.28 mL, 1.25 mmol)和碳酸铯(1.42 g, 4.36 mmol)反应2 小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 加入乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1)纯化得标题化合物2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**94d** (白色固体, 0.32 g, 产率41.20%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 255.00 [M+1]

第五步:

2-氟-4-((9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**94**)

2-fluoro-4-((9-((*cis*-3-hydroxycyclobutyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氯-9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**94d** (0.32 g, 1.26 mmol)用1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2**(0.53 g, 3.14 mmol)、碳酸铯(0.61 g, 1.88 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.11 g, 0.13 mmol), 氮

气保护并换气，升温至110℃回流反应4 小时。TLC监测至反应结束，浓缩反应液，残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1)，得标题化合物2-氟-4-((9-(顺-3-羟基环丁基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**94** (白色固体，170 mg，产率35.01%)。

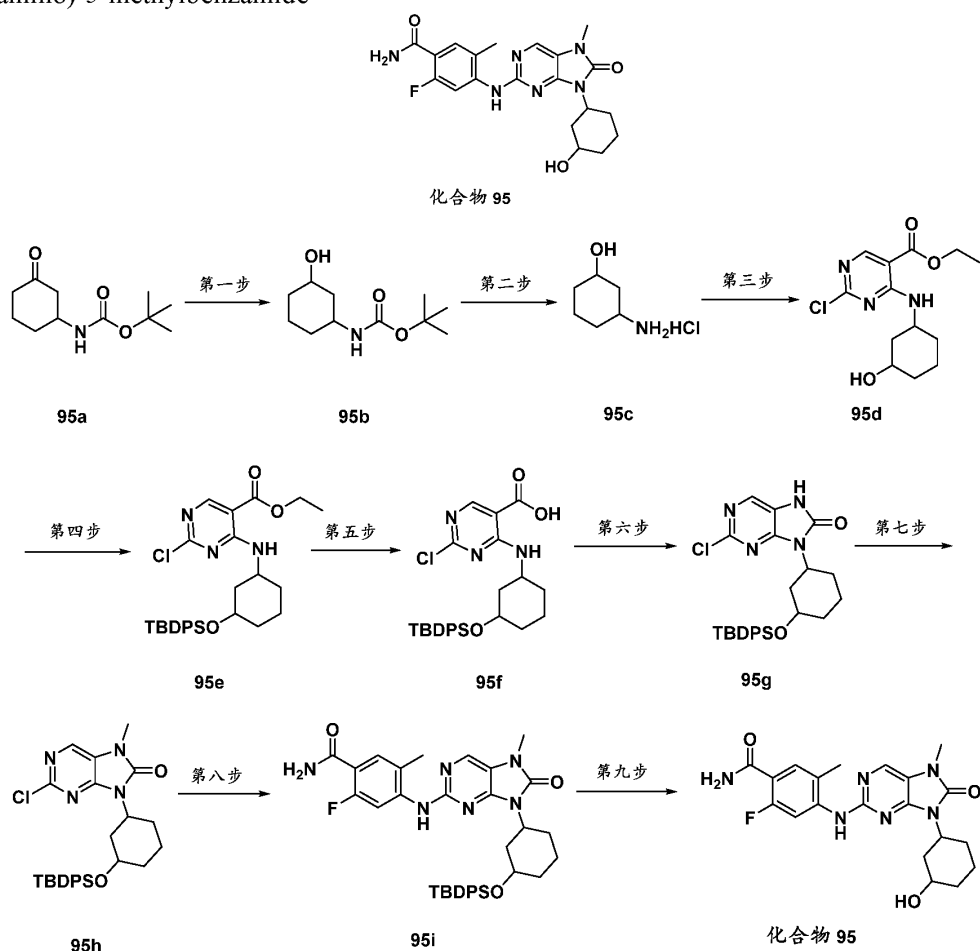
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.24 (tt, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.79 (qd, 2H), 2.60 (qd, 2H), 2.29 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **387.10** [M+1]

实施例95

2-氟-4-((9-(3-羟基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**95**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

叔丁基(3-羟基环己基)氨基甲酸酯 (**95b**)

tert-butyl (3-hydroxycyclohexyl)carbamate

将叔丁基(3-氧代环己基)氨基甲酸酯**95a** (8.20 g, 38.45 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中，0℃搅拌下加入硼氢化钠(4.36 g, 115.35 mmol)反应3 小时。TLC监测至反应

结束，向反应液中缓慢加入饱和碳酸钠溶液，常温搅拌3 小时，加入乙酸乙酯萃取，浓缩有机层得标题化合物叔丁基(3-羟基环己基)氨基甲酸酯**95b** (黄色液体，8.00 g，产率96.95%)。

LC-MS m/z (ESI)= **116.10** [M+1]

第二步：

3-氨基环己烷-1-醇 (**95c**)

3-aminocyclohexan-1-ol hydrochloride

将叔丁基(3-羟基环己基)氨基甲酸酯**95b** (8.00 g, 37.16 mmol)溶于2M 氯化氢-乙酸乙酯(35 mL)中，常温搅拌反应4 小时。TLC检测至反应结束，浓缩蒸发掉溶剂得标题化合物3-氨基环己烷-1-醇盐酸盐**95c** (黄色液体，4.00 g，产率71.05%)。

LC-MS m/z (ESI)= **116.10** [M+1]

第三步：

2-氯-4-((3-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**95d**)

ethyl 2-chloro-4-((3-hydroxycyclohexyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将3-氨基环己烷-1-醇盐酸盐**95c** (4.00 g, 26.38 mmol)溶于乙腈(30 mL)中，0℃搅拌下加入2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯**1A** (8.75 g, 39.57 mmol)、碳酸钾(10.94 g, 79.14 mmol)升温至常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束，硅藻土过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2:1)纯化得标题化合物2-氯-4-((3-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **95d** (淡黄色固体，1.40 g，产率17.71%)。

LC-MS m/z (ESI)= **300.10** [M+1]

第四步：

4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯 (**95e**)

ethyl 4-((3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohexyl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2-氯-4-((3-羟基环己基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**95d** (1.10 g, 3.67 mmol)溶解于二氯甲烷(20 mL)中，加入叔丁基二苯基氯硅烷(1.43 mL, 5.50 mmol)、咪唑(0.62 g, 9.17 mmol)，氮气保护并换气，常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束，硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=8:1)纯化得标题化合物4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**95e** (无色液体，1.90 g，产率96.21%)。

LC-MS m/z (ESI)= **538.20** [M+1]

第五步：

4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸 (**95f**)

4-((3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohexyl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**95e**(1.90 g, 3.53 mmol)溶解于四氢呋喃/水(20 mL/20 mL)中，加入氢氧化锂一水合物(0.44 g, 10.59 mmol)，常温搅拌反应2 小时。TLC监测至反应结束，浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4，加水 and 乙酸乙酯萃取两次，浓缩有机层得标题化合物4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**95f** (白色固体，1.10 g，产率61.08%)。

LC-MS m/z (ESI)= **510.20** [M+1]

第六步：

9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**95g**)

9-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohexyl)-2-chloro-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**95f** (1.10 g, 2.16 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(23 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(0.30 mL, 2.16 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(0.46 mL, 2.16 mmol)反应2 小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水、乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1)纯化得标题化合物9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**95g**(白色固体, 0.31 g, 产率28.35%)。

LC-MS m/z(ESI)= **507.20** [M+1]

第七步:

9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**95h**)

9-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohexyl)-2-chloro-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**95g**(0.30 g, 0.59 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.06 mL, 0.59 mmol)和碳酸铯(0.39 g, 1.18 mmol)反应1小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 加入乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层得标题化合物9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**95h** (无色液体, 0.30 g, 产率97.31%)。

LC-MS m/z(ESI)= 521.20 [M+1]

第八步:

4-((9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (**95i**)

4-((9-(3-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**95h** (1.00 g, 1.92 mmol)用1,4-二氧六环(15 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(1.29 g, 7.68 mmol)、碳酸铯(0.94 g, 2.88 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.17 g, 0.19 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1), 得标题化合物4-((9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 **95i** (黄色固体, 粗品, 707 mg, 产率56.44%)。

LC-MS m/z(ESI)= **653.40** [M+1]

第九步:

2-氟-4-((9-(3-羟基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**95**)

2-fluoro-4-((9-(3-hydroxycyclohexyl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将4-((9-(3-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺**95i** (0.65 g, 0.99 mmol)用4M 氯化氢-1,4-二氧六环(10 mL)溶解, 常温搅拌反应。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉1,4-二氧六环溶液后加入2N NaOH水溶液调节pH至9-10, 加入乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1), 浓缩得标题化合物2-氟-4-((9-(3-羟基环己基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**95-1**(淡黄色固体, 100 mg, 产率24.35%)和化合物**95-2**(白色固体, 47 mg, 产率11.44%)。

化合物95-1:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.22 (tt, 1H), 3.50 (tq, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (qd, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.79 (dd, 1H), 1.68 (d, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= 415.20 [M+1]

化合物95-2:

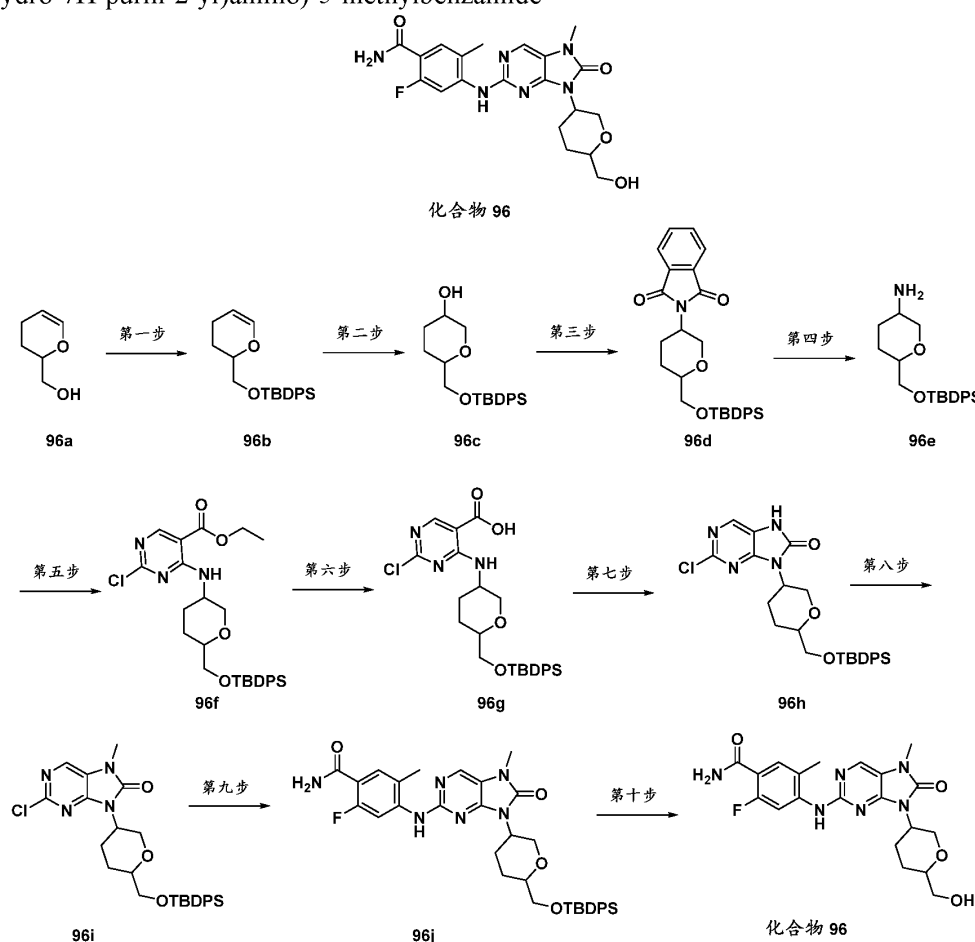
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.68 (dt, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (qd, 1H), 1.74 (dt, 4H), 1.57 (d, 1H), 1.42 (t, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= 415.10 [M+1]

实施例96

2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物96)

2-fluoro-4-((9-(6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷 (96b)

tert-butyl((3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)methoxy)diphenylsilane

将(3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲醇96a (20.0 g, 175.22 mmol)溶解到二氯甲烷(400 mL)

中, 加入叔丁基二苯基氯硅烷(68.35 mL, 262.84 mmol)、咪唑(29.82 g, 438.06 mmol), 氮气保护并换气, 常温搅拌反应过夜, TLC监测至反应结束, 用水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1)纯化得标题化合物叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷**96b**(无色液体, 42.78 g, 产率75.00%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.71 - 7.68 (m, 4H), 7.45 - 7.37 (m, 6H), 6.37- 6.35 (d, 1H), 4.68 - 4.65 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

LC-MS m/z (ESI)= **353.20** [M+1]

第二步:

6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-醇(**96c**)

6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol

将叔丁基((3,4-二氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)二苯基硅烷**96b** (23.5 g, 66.7 mmol)加入到四氢呋喃(200 mL)中, 氮气保护下, 降温至-78℃后, 将硼烷二甲硫醚络合物(100 mL, 2M, 200.00 mmol)滴加到反应液中, 滴加完毕后, 自然升至室温搅拌过夜。向反应体系中缓慢滴加1N氢氧化钠水溶液至无硼烷气体放出后, 加入30%双氧水(90 mL)至反应液中, 反应液在45℃搅拌2 小时。向反应体系中加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩经反相柱层析色谱分离提纯(乙腈/水(v/v)=5:95)纯化得标题化合物6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-醇**96c** (无色液体, 18.03 g, 产率73.00%)。

LC-MS m/z (ESI)= **371.20** [M+1]

第三步:

2-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮 (**96d**)

2-(6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)isoindoline-1,3-dione

将6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-醇 **96c** (13.0 g, 35.1 mmol)溶于四氢呋喃中(150 mL), 常温搅拌下加入邻苯二甲酰亚胺(5.16 g, 35.1 mmol)和三苯基膦(13.8 g, 52.7 mmol), 再缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯(10.7 g, 52.7 mmol), 升温至70℃回流反应1 小时。TLC监测至反应结束, 反应液浓缩经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100:1)纯化得标题2-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮**96d** (白色固体, 9.0 g, 产率51.34%)。

LC-MS m/z (ESI)= **500.20** [M+1]

第四步:

6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-胺(**96e**)

6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine

将2-(6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮**96d** (9.0 g, 18.0 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 再加入水合联氨(1.8 g, 36.0 mmol), 反应液回流反应2 小时。TLC监测至反应完成, 加入二氯甲烷(50 mL)大量固体析出, 过滤后旋干, 得到的粘稠液固体再用二氯甲烷洗涤两次后过滤, 合并有机相, 减压浓缩得标题化合物6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-胺**96e** (无色液体, 6.3 g, 产率94.10%)。

LC-MS m/z (ESI)= **370.20** [M+1]

第五步:

4-((6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯(**96f**)

ethyl 4-((6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯-5-嘧啶甲酸乙酯 **1A** (6.94 g, 31.40 mmol)溶于乙腈(25 mL)中, 常温搅拌下加入碳酸钾(8.68 g, 62.80 mmol), 再缓慢滴加6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基四氢-2H-吡喃-3-胺**96e** (7.40 g, 20.93 mmol)的乙腈溶液(15 mL)搅拌反应2 小时。TLC 监测至反应结束, 硅藻土过滤后经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=20:1)纯化得标题化合物4-((6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**96f**(淡黄色固体, 5.20 g, 产率46.86%)。

LC-MS m/z(ESI)= **554.30** [M+1]

第六步:

4-((6-(((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸(**96g**)

4-((6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)amino)-2-chloropyrimidine-5-carboxylate

将4-((6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸乙酯**96f** (5.20 g, 9.383 mmol)溶解于四氢呋喃/水(30 mL/15 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(1.18 g, 28.15 mmol), 常温搅拌反应3 小时后升温至50℃反应2 小时。TLC 监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4, 加水 and 乙酸乙酯萃取两次, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v) =4:1)纯化得标题化合物4-((6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**96g** (白色固体, 2.57 g, 产率52.06%)。

LC-MS m/z(ESI)= **526.20** [M+1]

第七步:

9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**96h**)

9-(6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-2-chloro-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)-2-氯嘧啶-5-羧酸**96g** (2.57 g, 4.88 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(24 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(0.68 mL, 4.88 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.05 mL, 4.88 mmol)反应2小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水、乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1)纯化得标题化合物9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **96h** (淡粉色固体, 1.60 g, 产率62.66%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 6H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).

LC-MS m/z(ESI)= **523.20** [M+1]

第八步:

9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**96i**)

9-(6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-2-chloro-7-methyl-

7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**96h** (1.60 g, 3.06 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)溶解, 常温搅拌下加入硫酸二甲酯(0.29 mL, 3.06 mmol)和碳酸铯(2.00 g, 6.13 mmol)反应1 小时。TLC监测至反应结束, 加入水和乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=3:2)纯化得标题化合物9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**96i**(淡粉色液体, 1.6 g, 产率97.21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 6H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.55 - 2.44 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。

LC-MS m/z(ESI)= **537.30** [M+1]

第九步:

4-((9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (**96j**)

4-((9-(6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-2-氯-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**96i** (1.00 g, 1.86 mmol)用1,4-二氧六环(20 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体**2** (1.25 g, 7.45 mmol)、碳酸铯(0.91 g, 2.79 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(0.17 g, 0.19 mmol), 氮气保护并换气, 升温至110℃回流反应4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=80/1), 得标题化合物4-((9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 **96j** (黄色固体, 750 mg, 产率60.23%)。

LC-MS m/z(ESI)= **669.40** [M+1]

第十步:

2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**96**)

2-fluoro-4-((9-(6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将4-((9-(6-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺**96j**(0.50 g, 0.75 mmol)用4M 氯化氢-1,4-二氧六环(8 mL)溶解, 常温搅拌反应。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉1,4-二氧六环溶液后加入2N NaOH水溶液调节pH至9-10, 加入乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1), 浓缩得标题化合物2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**96** (白色固体, 170 mg, 产率52.83%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.30 (tt, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.65 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (d, 1H), 1.79 - 1.67 (m, 2H)。

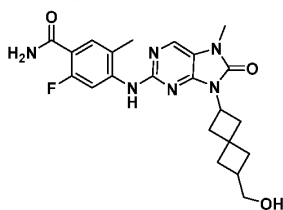
LC-MS m/z(ESI)= **431.20** [M+1]

实施例97

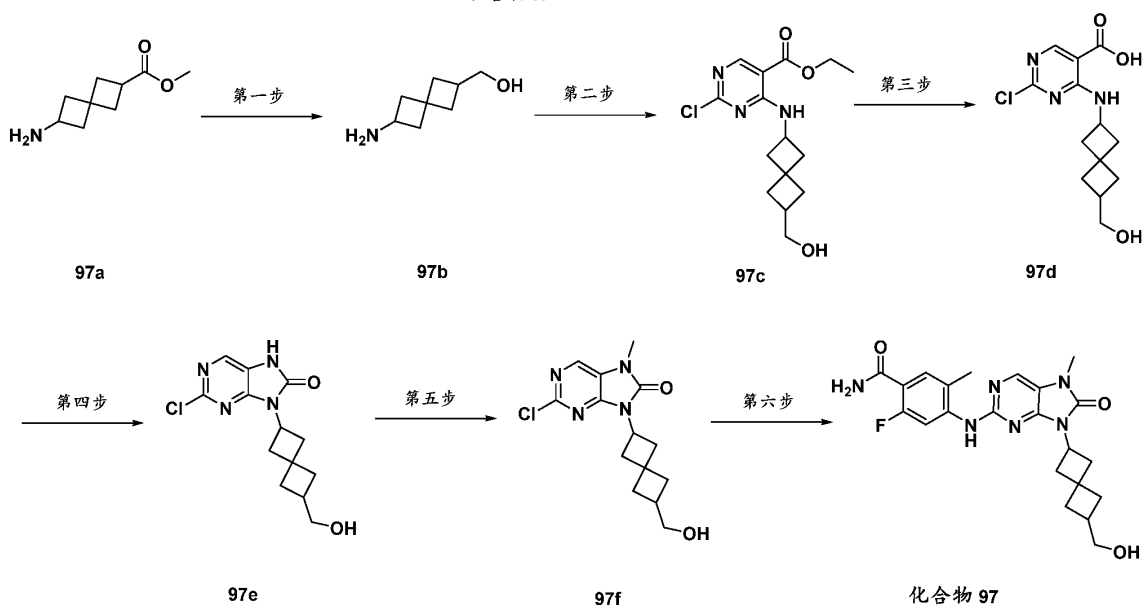
2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)螺环[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)

基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物97)

2-fluoro-4-((9-(6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 97



第一步:

(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)甲醇(97b)

(6-aminospiro[3.3]heptan-2-yl)methanol

将6-氨基螺[3.3]庚烷-2-羧酸甲酯97a(2.0 g, 11.8 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 混合液降温至0°C, 缓慢滴加1 N的四氢铝锂溶液(23.6 mL, 1 mol/L的四氢呋喃溶液), 滴加完成后, 缓慢升温至室温搅拌2 小时。TLC监测至反应结束, 加入甲醇淬灭反应, 减压浓缩蒸发掉溶剂, 加入乙腈(50 mL)打浆过滤, 滤液旋干得到标题化合物(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)甲醇97b(白色固体, 1.3 g, 产率77.8%)。

LC-MS m/z(ESI)= 142.10 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(97c)

ethyl 2-chloro-4-((6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯1A (2.03 g, 9.19 mmol)、(6-氨基螺[3.3]庚烷-2-基)甲醇97b (1.3 g, 9.19 mmol)、碳酸钾 (1.27 g, 9.19 mmol) 溶于乙腈 (25 mL)中, 室温搅拌反应16小时。TLC监测至反应结束, 滤液浓缩经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚: 乙酸乙酯(v/v) = 1:1) 纯化得到标题化合物2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯97c (白色固体, 1.56 g, 产率52.2 %)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H),

4.35 (q, 2H), 3.59 (dd, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.39 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= **326.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**97d**)

2-chloro-4-((6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**97c** (1.07 g, 3.28 mmol)溶解于四氢呋喃/水(10 mL/10 mL)中, 加入氢氧化锂一水合物(0.41 g, 9.85 mmol), 常温搅拌反应1 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉四氢呋喃后加入2N HCl调节pH至3-4左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用水以及石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次得标题化合物2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**97d** (白色固体, 918 mg, 产率93.88%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (s, 1H), 9.67 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **298.10** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**97e**)

2-chloro-9-(6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-4-((6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **97d** (0.91 g, 3.06 mmol)用N,N-二甲基乙酰胺(12 mL)溶解, 常温搅拌下加入三乙胺(0.42 mL, 3.06 mmol)和叠氮磷酸二苯酯(0.66 mL, 10.01 mmol)反应2小时后, 升温至110℃回流反应2.5 小时。TLC监测至反应结束, 反应液中加水和乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20:1)纯化得标题化合物2-氯-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**97e** (白色固体, 516 mg, 产率57.28%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.46 (t, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **295.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**97f**)

2-chloro-9-(6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-氯-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**97e**(516 mg, 1.75 mmol)用N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)溶解, 0℃搅拌下加入硫酸二甲酯(0.17 mL, 1.75 mmol)和碳酸铯(1.14 g, 3.50 mmol)反应1 小时。TLC监测至反应结束, 把反应液缓慢滴加到冰水中搅拌, 加入乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层得标题化合物2-氯-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**97f**(白色固体, 470 mg, 产率86.95%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **309.10** [M+1]

第六步:

2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)螺环[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(化合物97)

2-fluoro-4-((9-(6-(hydroxymethyl)spiro[3.3]heptan-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将2-氟-9-(6-(羟甲基)螺[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮97f (100 mg, 0.32 mmol)用1,4-二氧六环(5 mL)溶解, 常温搅拌下加入4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (218 mg, 1.30 mmol)、碳酸铯(158 mg, 0.49 mmol)、BrettPhos-G3-Pd(29 mg, 0.032 mmol), 氮气保护并换气, 随后升温至110℃回流反应4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20:1)得标题化合物2-氟-4-((9-(6-(羟甲基)螺环[3.3]庚烷-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物97(白色固体, 50 mg, 产率35.05%)。

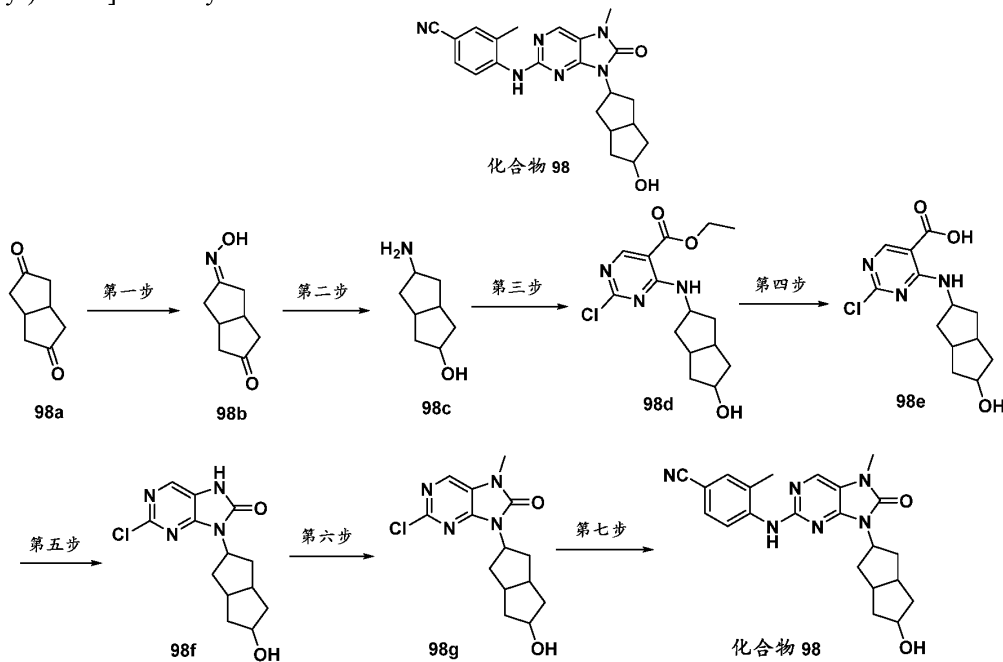
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 4H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= 441.20 [M+1]

实施例98

4-[(9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]-3-甲基苯腈(化合物98)

4-[(9-(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methylbenzonitrile



第一步:

(5Z)-5-(羟基亚氨基)-八氢戊二烯-2-酮 (98b)

(5Z)-5-(hydroxyimino)-octahydropentalen-2-one

将盐酸羟胺(9.05 g, 130.28 mmol)和碳酸钾(18.01, 130.28 mmol)溶于100 mL 水中, 并将此溶液加入到八氢戊烯-2,5-二酮98a (20g, 144.76 mmol)的乙醇 (200 mL)溶液中, 将反应液在90℃回流1 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩除去乙醇, 随后加入100 mL 水稀释后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相后, 干燥, 过滤浓缩得粗品, 经柱分析纯化(二

氯甲烷:甲醇=100:1)得标题化合物(5Z)-5-(羟基亚氨基)-八氢戊二烯-2-酮**98b** (白色固体, 7 g, 产率31.57%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)=**154.10** [M+1]

第二步:

5-氨基八氢戊烯-2-醇 (**98c**)

5-amino-octahydropentalen-2-ol

将(5Z)-5-(羟基亚氨基)-八氢戊二烯-2-酮**98b** (4 g, 26.11 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL), 加入氯化钴(12.42 g, 52.22 mmol), 将溶液降温至零下30℃, 分批次加入硼氢化钠(4.94 g, 130.55 mmol), 全程保持温度在零下25℃至零下30℃反应1 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入饱和食盐水至无气泡产生, 恢复至室温继续搅拌0.5 h后过滤, 将滤液浓缩至干得粗品5-氨基八氢戊烯-2-醇**98c** (油状固体, 1 g, 产率27.12 %)。

LC-MS m/z(ESI)= **142.10** [M+1]

第三步:

2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸乙酯 (**98d**)

ethyl 2-chloro-4-[(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)amino]pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A** (2.0 g, 9.05 mmol)和5-氨基八氢戊烯-2-醇**98c**(1g, 7.08 mmol)溶于乙腈(40 mL)中, 冰浴下加入碳酸钾(2.5g, 18.10 mmol), 反应液室温反应12 小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入50 mL水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩后经柱层析分离(石油醚:酸乙酯= 4: 1)得标题化合物2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸乙酯**98d** (黄色固体, 1 g, 产率33.92 %)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.63 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.33 (q, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= **326.10** [M+1]

第四步:

2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸 (**98e**)

2-chloro-4-[(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)amino]pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸乙酯**98d** (1 g, 3.07 mmol)溶解于四氢呋喃10 mL, 水10 mL中, 加入氢氧化锂(0.15 g, 6.14 mmol), 室温搅拌1 小时。TLC监测反应完全, 浓缩除去四氢呋喃, 用6N盐酸调pH为5, 有固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗两次, 收集固体得到标题化合物2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸**98e** (白色固体, 0.57 g, 产率62.36 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.77 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 4H)。

LC-MS m/z(ESI)= **298.10** [M+1]

第五步:

2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮 (**98f**)

2-chloro-9-(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-8-one

将2-氯-4-[(5-羟基-八氢戊烯-2-基)氨基]嘧啶-5-羧酸**98e** (0.57 g, 1.91 mmol)溶于N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL)中, 在冰浴下加入偶氮磷酸二苯酯(0.74 g, 1.91 mmol)和三乙胺 (0.19 g, 1.91 mmol), 将反应液室温搅拌1 小时后升温至90℃继续反应3 小时。

TLC监测反应完全，将反应液自然冷却至室温，加入40 mL水稀释反应液后用乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥浓缩得标题化合物2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮**98f** (黄色固体, 0.5 g, 产率 54.65 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 4H), 2.06-2.01 (m, 4H), 1.39 - 1.33 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **295.10** [M+1]

第六步:

2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮 (**98g**)

2-chloro-9-(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)-7-methyl-8,9-dihydro-7H-purin-8-one

将2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮**98f** (0.3 g, 1.02 mmol) 溶于二甲基甲酰胺(10 mL)中，在0℃下加入碳酸铯(0.66 g, 2.04 mmol) 和硫酸二甲酯(0.13 g, 1.02 mmol)室温反应1 小时。TLC监测反应完全，加入20 mL水，析出固体，过滤干燥得到标题化合物2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮**98g** (浅黄色固体, 0.14 g, 产率 44.45 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.40-1.33 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **309.10** [M+1]

第七步:

4-[(9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]-3-甲基苄腈 (化合物**98**)

4-[(9-(5-hydroxy-octahydropentalen-2-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino]-3-methylbenzonitrile

将4-氨基-3-甲基苄腈**5a** (50 mg, 0.38 mmol)、2-氯-9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8,9-二氢-7H-嘌呤-8-酮**98g** (117 mg, 0.38 mmol)、碳酸铯(248 mg, 0.76 mmol)、[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸酯(34.45 mg, 0.04 mmol)溶解于二氧六环(5 mL)，氮气保护并换气，在100℃搅拌4 小时。TLC监测反应结束，将反应液倒入冰水中，搜集固体，将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1)，得到标题化合物4-[(9-(5-羟基-八氢戊烯-2-基)-7-甲基-8-氧代8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基]-3-甲基苄腈化合物**98** (白色固体, 60 mg, 产率38.12 %)。

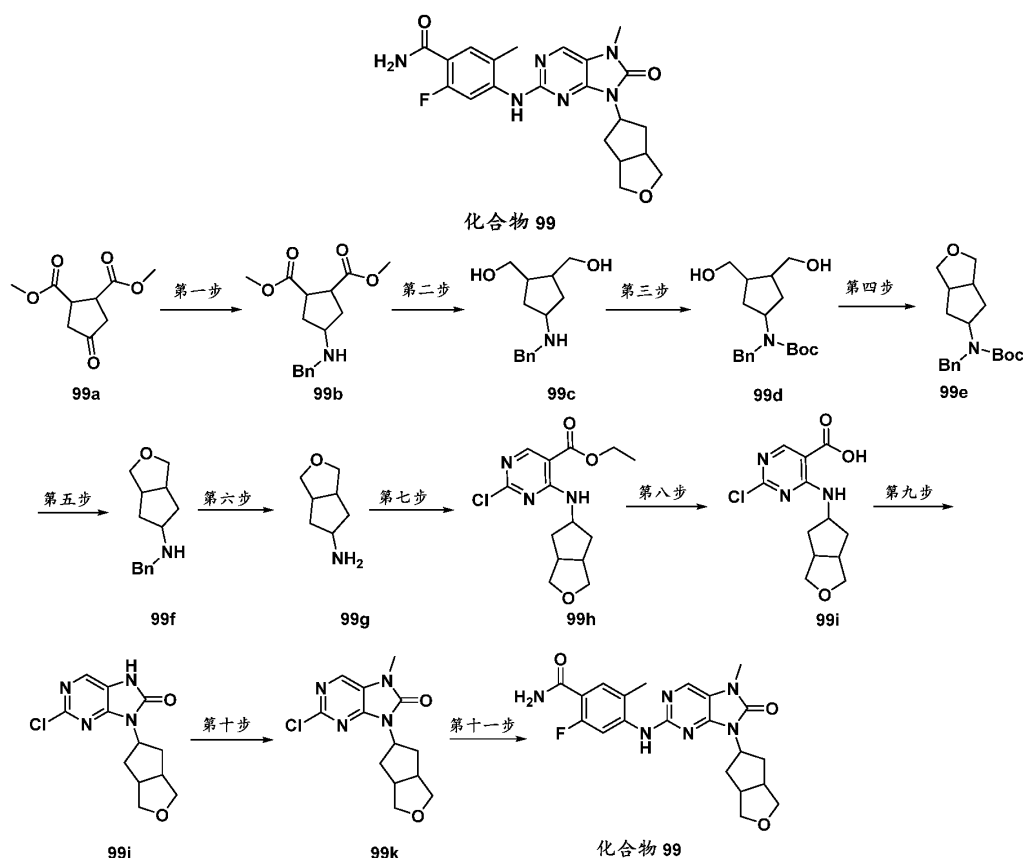
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.33-2.29 (m, 7H), 2.09-2.02 (m, 4H), 1.34 - 1.30 (m, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= **405.20** [M+1]

实施例99

2-氟-4-((9-((3aS,6aS)-六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苄甲酰胺 (化合物**99**)

2-fluoro-4-((9-((3aS,6aS)-hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



第一步:

4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二羧酸二甲酯 (99b)

dimethyl 4-(benzylamino)cyclopentane-1,2-dicarboxylate

将 4-氧代环戊烷-1,2-二羧酸二甲酯 99a (5 g, 24.98 mmol) 溶解于甲醇(50mL)中, 加入苄氨(5.4 g, 49.96 mmol), 滴加几滴冰乙酸 40℃下反应 0.5 小时, 监测中间体生成后, 低温下加入三乙酰基硼氢化钠(15.88 g, 74.94 mmol)继续反应 1 小时。TLC 监测至反应结束, 过滤浓缩后, 用水和二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压浓缩后用柱层析纯化得到标题化合物 4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二羧酸二甲酯 99b (白色固体, 6.0 g, 产率 82.44%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 - 7.15 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H), 1.97 (t, 1H), 1.86 (dd, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)=292.10 [M+1]

第二步:

(4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二基)二甲醇 (99c)

(4-(benzylamino)cyclopentane-1,2-diyl)dimethanol

将 4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二羧酸二甲酯 99b (2.0 g, 6.86 mmol) 溶于四氢呋喃(40 mL)中, 在 0℃下分批加入四氢铝锂(0.63 g, 17.15 mmol)。TLC 监测至反应完全, 用 10% 氢氧化钠水溶液淬灭铝锂氢后, 过滤后滤液直接浓缩得标题化合物(4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二基)二甲醇 99c (白色固体, 1.1 g, 产率 68.32%)。

LC-MS m/z(ESI)=236.20 [M+1]

第三步:

叔丁基苄基(3,4-双(羟甲基)环戊基)氨基甲酸酯 (**99d**)
tert-butyl benzyl(3,4-bis(hydroxymethyl)cyclopentyl)carbamate

将(4-(苄氨基)环戊烷-1,2-二基)二甲醇 **99c** (8 g, 34.0 mmol)溶于甲醇(50 mL), 然后加入三乙胺(3.64 g, 35.97 mmol), 再加入二碳酸二叔丁酯(8.16 g, 37.40 mmol)反应 1 小时。TLC 监测至反应结束, 浓缩残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=50:1)得到标题化合物叔丁基苄基叔丁基苄基(3,4-双(羟甲基)环戊基)氨基甲酸酯 **99d** (白色固体, 7.18 g, 产率 63%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.32-7.16 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 3H), 1.38 (s, 9H)。

LC-MS m/z(ESI)=**236.10** [M+1]

第四步:

叔丁基苄基(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基甲酸酯 (**99e**)
tert-butyl benzyl(hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)carbamate

将叔丁基苄基叔丁基苄基(3,4-双(羟甲基)环戊基)氨基甲酸酯 **99d** (8 g, 23.85 mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中, 氮气保护下在-20℃滴加正丁基锂(10.7 mL, 26.75 mmol, 2.5 mol/L), 搅拌 1 小时, 再滴加对甲苯磺酰氯(5 g, 26.23 mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液, 搅拌 0.5 小时, 再次滴加正丁基锂(10.7 mL, 26.75 mmol, 2.5 mol/L)搅拌 10 min 升温回流反应 48 小时。TLC 监测反应完全, 用冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后经硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1)得到标题化合物叔丁基苄基(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基甲酸酯 **99e** (白色固体, 4.0 g, 产率 52.84%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.17 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.06-1.25 (m, 16H)。

LC-MS m/z(ESI)=**262.10** [M+1]

第五步:

N-苄基六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 (**99f**)
N-benzylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-amine

先将叔丁基苄基叔丁基苄基(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基甲酸酯 **99e** (4.0 g, 12.60 mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 加入二氯甲烷/三氟乙酸(v/v)=1/1 的混合溶剂, 室温搅拌 1.5 小时。TLC 监控至反应完全, 加入水淬灭反应, 水相用碳酸氢钠调 pH 值至弱碱性, 再用二氯甲烷萃取三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 N-苄基六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 **99f** (白色固体, 1.1 g, 产率 40.1%)。

LC-MS m/z(ESI)=**218.10** [M+1]

第六步:

六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 (**99g**)
hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-amine

将 N-苄基六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 **99f** (1.2 g, 5.52 mmol)用乙醇(35 mL)溶解, 然后滴加 2 滴冰乙酸, 加入氢氧化钡(1.2 g, 8.54 mmol), 氮气置换, 然后室温搅拌 5 小时。TLC 监控至反应完全, 浓缩后经柱层析分离纯化得标题化合物六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 **99g** (白色固体, 613 mg, 产率 87.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01-4.06 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.13-3.48 (m, 4H), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.96-2.17 (m, 2H), 1.97-1.72 (m, 1H), 1.23-1.37 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)=128.10 [M+1]

第七步:

2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (**99h**)

ethyl 2-chloro-4-((hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 **1A** (435 mg, 1.97 mmol)、碳酸钾(816.8 mg, 5.91mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在 0°C 下加入六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-胺 **99g** (300 mg, 2.36 mmol)后升至室温搅拌反应 20 小时。TLC 监测至反应完全, 加水 and 乙酸乙酯萃取三次, 有机层用饱和食盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到标题化合物 2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **99h** (白色固体, 413mg, 产率 67.7%)。

LC-MS m/z (ESI)=312.10 [M+1]

第八步:

2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (**99i**)

2-chloro-4-((hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将 2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **99h** (680 mg, 2.18 mmol)溶解于四氢呋喃 5 mL, 水 5 mL 中, 加入氢氧化锂(104.38 mg, 4.36 mmol), 室温搅拌 1 小时。TLC 监测至反应完全, 旋干四氢呋喃, 调 pH 为 4 左右, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物 2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **99i** (白色固体, 520mg, 产率 67.26%)。

LC-MS m/z (ESI)=284.10 [M+1]

第九步:

2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**99j**)

2-chloro-9-(hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-4-((六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **99i** (0.5 g, 1.76 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL)中, 冰浴加入偶氮磷酸二苯酯(0.68 g, 1.76 mmol)和三乙胺 (0.18 g, 1.76 mmol)将反应液室温搅拌 1 小时后升温至 90°C 继续反应 3 小时。TLC 监测至反应完全, 将反应液自然冷却至室温, 加入 40 mL 水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得标题化合物 2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **99j** (黄色固体, 0.45 g, 产率 54.65 %)。

LC-MS m/z (ESI) = 281.00 [M+1]

第十步:

2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**99k**)

2-chloro-9-(hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **99j** (0.45 g, 0.96 mmol)溶于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在 0°C 下加入碳酸铯(0.47 g, 1.44 mmol)和硫酸二甲酯 (0.11 mL, 1.15 mmol), 室温反应 2 小时。TLC 监测至反应完全, 随后加入 20 mL 水, 析出固体, 过滤, 干燥得到标题化合物 2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **99k** (浅黄色固体, 0.14 g, 产率 49.48 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H), 5.49-5.21 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 295.10 [M+1]

第十一步:

2-氟-4-((9-((3aS,6aS)-六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(化合物99)

2-fluoro-4-((9-((3aS,6aS)-hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将 2-氯-9-((3aS,6aS)-六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 99k (100 mg, 0.34 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体 2 (114 mg, 0.68 mmol)、碳酸铯(221 mg, 0.68 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2', 4', 6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(30 mg, 0.03 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(10mL) 中, 氮气保护换气, 在 110℃ 搅拌 4 小时。TLC 监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)得到标题化合物 2-氟-4-((9-((3aS,6aS)-六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物 99 (白色固体, 8 mg, 产率 6 %)。

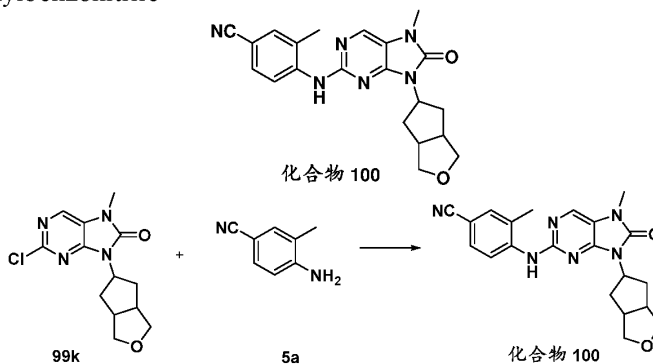
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.22 - 3.13 (m, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 427.2 [M+1]

实施例100

4-((9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苄腈 (化合物100)

4-((9-(hexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-5-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



将 4-氨基-3-甲基苄腈 5a (50 mg, 0.38 mmol)、2-氯-9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 99k (112 mg, 0.38 mmol)、碳酸铯(247.62 mg, 0.76 mmol)、[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钯(II)甲磺酸盐(34.45 mg, 0.04 mmol) 溶解于二氧六环(10 mL)中, 氮气保护并换气, 在 100℃ 搅拌 4 小时。TLC 监测反应结束, 将反应

液倒入冰水中收集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v) = 100/1) 得到标题化合物 4-((9-(六氢-1H-环戊[c]呋喃-5-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苄腈化合物 100 (浅黄色固体, 45 mg, 产率 30.09 %)。

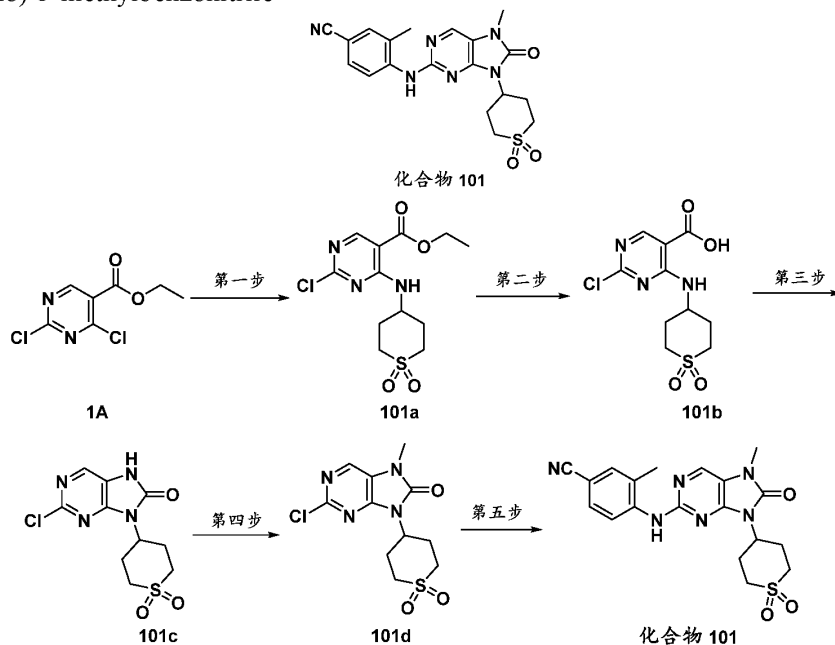
^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.43 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 3.96 (q, 2H), 3.48 (dd, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (dd, 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.92-2.21 (m, 5H)。

LC-MS m/z (ESI) = 391.20 [M+1]

实施例101

4-((9-(1,1-二氧杂环四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物101)

4-((9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile



第一步:

2-氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (101a)

ethyl-2-chloro-4-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 **1A** (8 g, 36 mmol)、碳酸钾 (9.9 g, 72 mmol) 溶解于乙腈(30 mL), 在 0°C 下加入 4-氨基四氢-2H-硫代吡喃 1,1-二氧化物(6.6 g, 36 mmol)后升至室温搅拌 20 小时。TLC 监测至反应完全, 向反应液中加入 30 mL 水, 有固体析出, 过滤干燥得到标题化合物 2-氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **101a**(褐色固体, 6.3 g, 产率 76%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 4.34-4.30 (m, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.08 (d, 1H), 2.24-2.06 (m, 4H), 1.31 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 334.20 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (101b)

2-chloro-4-((1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将 2-氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **101a** (3 g, 9 mmol) 溶解于四氢呋喃 10 mL, 水 5 mL 中, 加入氢氧化锂(756 mg, 18 mmol)于室温搅拌反应 1 小时。TLC 监测至反应完全, 旋干四氢呋喃, 调 pH 至 4 左右, 析出褐色固体, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩干燥得到标题化合物 2-

氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **101b** (白色固体, 2.3 g, 产率 84%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 2H), 3.07 (d, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **306.20** [M+1]

第三步:

2-氯-9-(1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**101c**)

2-chloro-9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-4-((1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **101b** (2.3 g, 7.5 mmol) 溶解于二甲基乙酰胺(10mL)中, 加入三乙胺(757 mg, 7.5 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(2 g, 7.5 mmol), 随后逐步升温至 120°C 搅拌 1.5 小时。TLC 监测至反应完全, 将反应液倒入 30 mL 水中游褐色固体析出, 过滤得到标题化合物 2-氯-9-(1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **101c** (白色固体, 1.7 g, 产率 58%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.13(d, 2H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **303.20** [M+1]

第四步:

2-氯-9-(1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**101d**)

2-chloro-9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-9-(1,1-二氧基四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **101c** (1.7 g, 5.6 mmol) 溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 在 0°C 下加入硫酸二甲酯 (709 mg, 5.6 mmol) 和碳酸铯(2.7 g, 8.4 mmol) 搅拌反应 1 小时。TLC 监测反应完全, 加入 10 mL 水有固体析出, 过滤得到标题化合物 2-氯-9-(1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **101d** (白色固体, 1.3g, 产率 82%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.33(s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.44 (d, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= **317.20** [M+1]

第五步:

4-((9-(1,1-二氧杂环四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈 (化合物**101**)

4-((9-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-3-methylbenzonitrile

2-氯-9-(1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **101d** (200 mg, 0.6 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲腈(83.5 mg, 0.6 mmol)、碳酸铯(587 mg, 1.8 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(55 mg, 0.06 mmol) 溶解于二氧六环(3 mL)中, 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 h。TLC 监测至反应完全, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物 4-((9-(1,1-二氧杂环四氢-2H-硫代吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-3-甲基苯甲腈化合物 **101**(白色固体, 25 mg, 产率 26 %)。

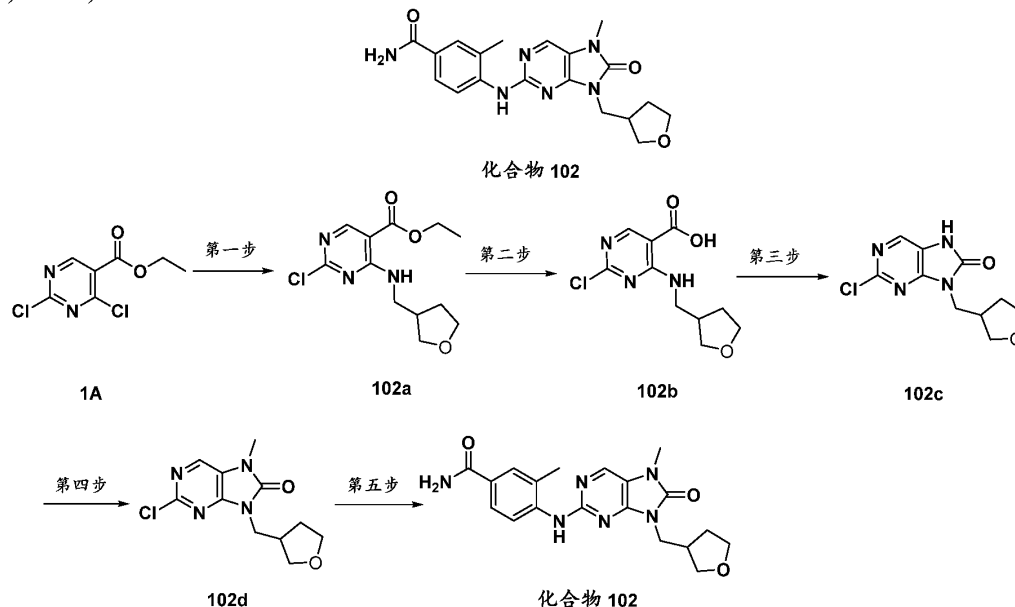
^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 4.68-4.62 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d, 2H)。

LC-MS m/z(ESI)= 413.20 [M+1]

实施例102

3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物102)

3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 (102a)

ethyl 2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将 2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯 **1A** (5 g, 22.6 mmol)、碳酸钾(6.2 g, 44.8 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 在 0℃下加入(四氢呋喃-3-基)甲酰胺(2.3 g, 22.6 mmol)后升至室温搅拌 20 小时。TLC 监测至反应结束, 向反应液中加水 30 mL, 用乙酸乙酯萃取, 饱和盐水洗一次, 用无水硫酸钠干燥并经硅胶柱色谱分离纯化(正己烷/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到标题化合物 2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **102a** (白色固体, 4.4 g, 产率 85%)。

¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.58-8.61 (m, 2H), 4.31 (q, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 3H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.31 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 286.20 [M+1]

第二步:

2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧酸 (102b)

2-chloro-4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯 **102a** (4.4 g, 15.3 mmol)溶解于四氢呋喃 10 mL, 水 5 mL 中, 加入氢氧化锂(736 mg, 30.6 mmol)室温搅拌 1 小时。TLC 监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调 pH 为 4-5, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚/乙酸乙酯(v/v=10/1)洗两次, 浓缩得到标题化合物 2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)嘧啶-5-羧酸 **102b** (白色固体, 3.4 g, 产率 80%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.47-3.43 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **259.20** [M+1]

第三步:

2-氯-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**102c**)

2-chloro-9-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲基)嘧啶-5-羧酸 **102b**(3.4 g, 13.0 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL)中, 加入三乙胺(1.58 g, 13 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(3.6 g, 13 mmol), 随后逐步升温至 120°C 搅拌 1.5 小时。TLC 监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=5:1~1:10)得到标题化合物 2-氯-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **102c**(白色固体, 1.46 g, 产率 50%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.80-3.74 (m, 3H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **255.20** [M+1]

第四步:

2-氯-7-甲基-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**102d**)

2-chloro-7-methyl-9-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将 2-氯-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **102c** (1.6 g, 5.2 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL), 在 0°C 下加入硫酸二甲酯(663 mg, 5.2 mmol)和碳酸铯(2.4 g, 7.7 mmol)搅拌反应 1 小时。TLC 监测至反应结束, 随后加入 10 mL 水, 有固体析出, 过滤得到标题化合物 2-氯-7-甲基-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **102d** (白色固体, 1.2g, 产率 80%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= **268.20** [M+1]

第五步:

3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物**102**)

3-methyl-4-((7-methyl-8-oxo-9-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

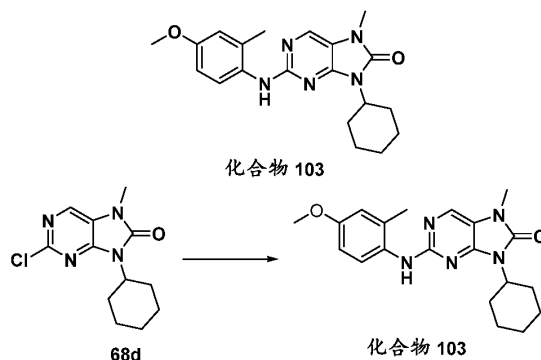
将 2-氯-7-甲基-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **102d** (300 mg, 1.12 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲酰胺 **2a** (250 mg, 1.68 mmol)、碳酸铯(730 mg, 2.24 mmol)和[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]甲磺酸钨(II)甲磺酸酯(100 mg, 0.11 mmol)溶解于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护并换气, 在 100°C 搅拌 4 小时。TLC 监测至反应结束, 将反应液倒入冰水中, 收集固体, 将固体用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100:1-50:1)得标题化合物 3-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-((四氢呋喃-3-基)甲基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物 **102** (浅黄色固体, 45 mg, 产率 10.37%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.64 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 3.78-3.74 (m, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI) = **383.20** [M+1]。

实施例103

9-环己基-2-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(化合物103)
9-cyclohexyl-2-((4-methoxy-2-methylphenyl)amino)-7-methyl-7,9-dihydro-8H-purin-8-one



将2-氯-9-环己基-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**68d** (150 mg, 0.56 mmol)、4-甲氧基-2-甲基苯胺(154 mg, 1.12 mmol)、碳酸铯(367 mg, 1.12 mmol)、甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)(76 mg, 0.08 mmol)溶于1,4-二氧六环(50mL)中, 氮气保护并换气, 在110℃搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1), 并经过Pre-HPLC得到标题化合物9-环己基-2-((4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基)-7-甲基-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮化合物**103** (白色固体, 53 mg, 产率26%)。

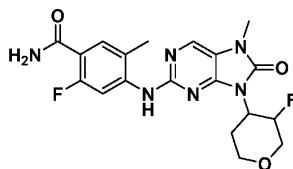
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 4.134.11(m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.25-2.18, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (d, 2H), 1.65 (t, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.11 (t, 1H)。

LC-MS m/z(ESI)= 368.20 [M+1]

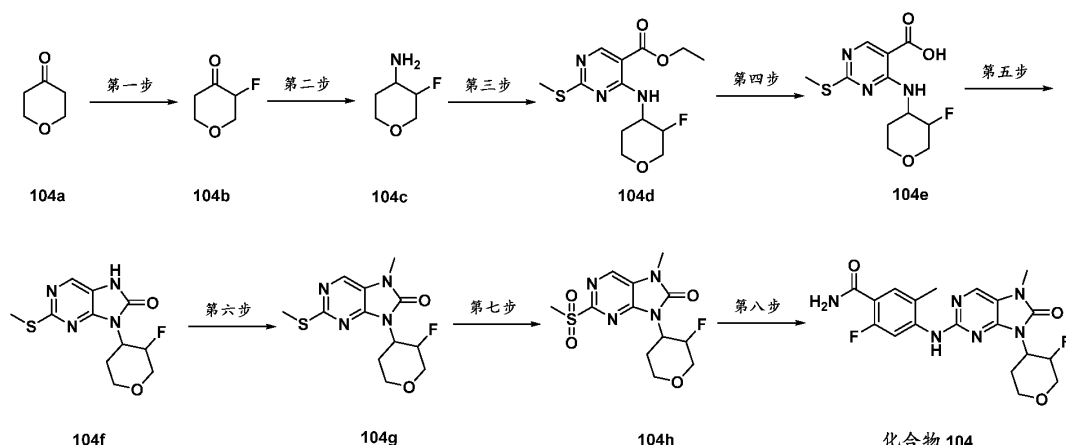
实施例104

2-氟-4-((9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺(化合物**104**)

2-fluoro-4-((9-(3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide



化合物 104



第一步:

3-氟四氢-4H-吡喃-4-酮(**104b**)

3-fluorotetrahydro-4H-pyran-4-one

将四氢-4H-吡喃-4-酮**104a**(5 g, 49.94 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(21.23 g, 59.93 mmol)溶解于乙腈:水(20:1 mL), 升至80℃搅拌反应8小时。TLC监测至反应结束, 浓缩蒸发掉乙腈, 加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层用无水硫酸钠干燥并经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1:1)得到标题化合物3-氟四氢-4H-吡喃-4-酮**104b** (无色液体, 4.4 g, 产率74.88%)。

LC-MS m/z (ESI)= 119.10 [M+1]

第二步:

3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺(**104c**)

3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-amine

将3-氟四氢-4H-吡喃-4-酮**104b**(1.4 g, 11.85 mmol)溶解于甲醇(10 mL)中, 常温搅拌下加入甲酸铵(7.47 g, 118.53 mmol)反应0.5小时后再加入氰基硼氢化钠(894 mg, 14.22 mmol)反应5小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠淬灭反应, 旋干后过滤用甲醇:二氯甲烷(40:1)洗涤三次, 浓缩滤液得到标题化合物3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺**104c** (白色固体, 粗品, 5.3 g)。

LC-MS m/z (ESI)= 120.10 [M+1]

第三步:

4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**104d**)

ethyl 4-((3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将2,4-二氯嘧啶-5-羧酸乙酯**1A**(3.3 g, 14.20 mmol)、碳酸钾(4.9 g, 35.50 mmol)溶解于乙腈(20 mL), 常温搅拌下加入3-氟四氢-2H-吡喃-4-胺 **104c**(1.41 g, 11.83 mmol)后升至30℃反应7小时。TLC监测至反应结束, 过滤反应液, 用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤滤饼, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=10:1)得到标题化合物4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**104d** (白色固体, 1.85 g, 产率49.57%)。

LC-MS m/z (ESI)= 316.10 [M+1]

第四步:

4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸(**104e**)

4-((3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-(methylthio)pyrimidine-5-carboxylate

将4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**104d** (1.85 g, 5.87 mmol)溶解于四氢呋喃10 mL, 水10 mL中, 加入氢氧化钠(704 mg, 17.60 mmol)室温搅拌2小时。TLC监测至反应结束, 旋干四氢呋喃, 调pH为3-4, 加入乙酸乙酯萃取, 浓缩得到标题化合物4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**104e** (白色固体, 1.73 g, 产率104.3%)。

LC-MS m/z(ESI)= 288.10 [M+1]

第五步:

9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**104f**)

9-(3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-(methylthio)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸**104e**(1.73 g, 6.02 mmol)溶解于二甲基乙酰胺(20 mL)中, 加入三乙胺(835 μ L, 6.02 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(1.3 mL, 6.02 mmol)常温搅拌反应1 h后升温至100℃搅拌反应2小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水, 析出固体, 过滤, 滤饼用水和石油醚洗脱, 旋干得到标题化合物4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**104f**(白色固体, 1.27 g, 产率73.89%)。

LC-MS m/z(ESI)= 285.10 [M+1]

第六步:

9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**104g**)

9-(3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-methyl-2-(methylthio)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将4-((3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**104f** (1.27 g, 4.45 mmol)溶解于二甲基乙酰胺 (10 mL), 在0℃下加入硫酸二甲酯(433 μ L, 4.45 mmol)和碳酸铯(1.84 g, 13.35 mmol)搅拌反应1.5小时。TLC监测至反应结束, 随后加入水和乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层得到标题化合物9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**104g** (白色固体, 800 mg, 产率60.27%)。

LC-MS m/z(ESI)= 299.10 [M+1]

第七步:

9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**104h**)

9-(3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-methyl-2-(methylsulfonyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲硫基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**104g** (800 mg, 2.68 mmol)溶解于二氯甲烷(6 mL)中, 常温搅拌下加入间氯过氧苯甲酸 (1.85 g, 10.73 mmol)反应1小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100:1-60:1)得标题化合物9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**104h** (白色固体, 1.05 g, 产率119%)。

LC-MS m/z(ESI)= 331.10 [M+1]

第八步:

2-氟-4-((9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**104**)

2-fluoro-4-((9-(3-fluorotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-methyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-2-(甲磺酰基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**104h** (300 mg, 0.91 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲酰胺中间体2 (458 mg, 2.72 mmol)、叔丁醇钾 (305 mg, 2.72 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 常温搅拌反应1小时。TLC监测至反应结束, 将反应液中加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/乙酸乙酯(v/v)=5:1-1:1)得标题化合物2-氟-4-((9-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-7-甲基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**104-1** (浅黄色固体, 130 mg, 产率34.21%)、化合物**104-2** (白色固体, 85 mg, 产率22.37%)。

化合物**104-1**:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.46-5.37 (m, 0.5H), 5.34-5.25 (m, 0.5H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= 419.20 [M+1]

化合物**104-2**:

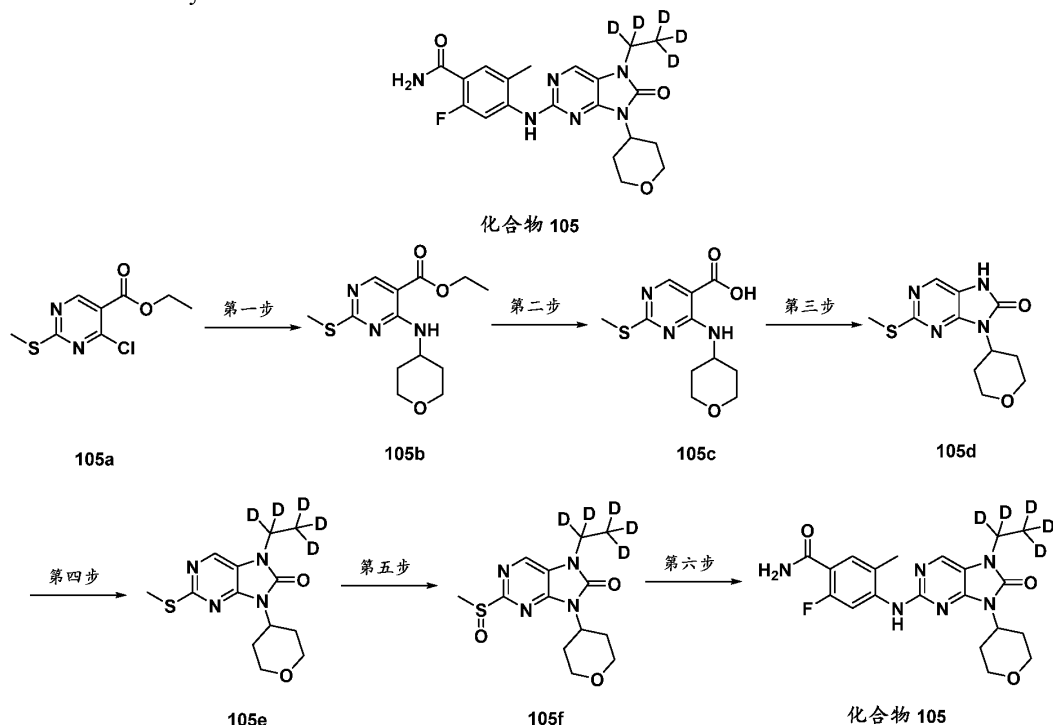
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.82 (s, 0.5H), 4.69 (s, 0.5H), 4.67-4.61 (m, 0.5H), 4.59 - 4.52 (m, 0.5H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 0.5H), 3.66-3.61 (m, 0.5H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (dd, 1H)。

LC-MS m/z (ESI)= 419.20 [M+1]

实施例105

4-((7-(乙基- d_5)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物**105**)

4-((7-(ethyl- d_5)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯(**105b**)

ethyl 2-(methylthio)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylate

将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯**105a**(500 g, 2.15 mol)、四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(300 g, 2.19 mol)溶解于乙腈(3000 mL)和水(500 mL)中, 搅拌多次后加入碳酸钾(600 g, 4.3 mol)在室温搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 过滤, 滤渣用乙酸乙酯(1000 mL)清洗, 将滤液浓缩得粗品, 粗品通过乙酸乙酯和水萃取, 浓缩有机相得到标题化合物2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**105b**(白色固体, 642 g, 产率99.69%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.32-1.29 (m, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 298.10 [M+1]

第二步:

2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸(**105c**)

2-(methylthio)-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrimidine-5-carboxylic acid

将2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸乙酯**105b**(640 g, 2.15 mol)溶解于四氢呋喃(1000 mL)/水(1200 mL)/甲醇(200 mL)中, 加入氢氧化钠(172.16 g, 4.30 mol), 室温搅拌2小时。TLC监测至反应结束, 浓缩除去有机溶剂后, 用12N盐酸调pH为3-4, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤, 收集固体得到标题化合物2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**105c**(白色固体, 640g, 粗品, 产率110.4%)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 8.52 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 270.10 [M+1]

第三步:

2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**105d**)

2-(methylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-(甲硫基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-羧酸**105c**(630 g, 2.34 mol)溶解于二甲基乙酰胺(4000 mL)中, 常温搅拌下加入叠氮磷酸二苯酯(504 mL, 2.34 mol)反应十分钟后加入三乙胺(325 mL, 2.34 mol)继续反应2 h, 再升温至120℃搅拌反应1.5小时, 期间有大量气体产生。TLC监测至反应结束, 将反应液直接浓缩除去大部分溶剂, 剩余液体倒入6L冰水中, 析出大量固体, 搅拌0.5小时后, 过滤收集固体, 水洗3次, 真空浓缩干燥得标题化合物2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105d**(白色固体, 880 g, 粗品)。

^1H NMR (400 MHz DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.00-4.39 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 5H), 1.69-1.65 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 267.10 [M+1]

第四步:

7-(乙基-d5)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (**105e**)

7-(ethyl-d5)-2-(methylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-(甲基硫)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105d** (2.5 g, 9.39 mmol)溶解于二甲基甲酰胺 (20 mL), 常温搅拌下加入氘代溴乙烷(700 μL , 9.39 mmol)和氢氧化钠(1.13 g, 28.16 mmol)搅拌反应2.5小时。TLC监测至反应结束, 随后加入水和乙酸乙酯进行萃取, 浓缩有机层得到标题化合物7-(乙基-d5)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-

吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105e** (淡黄色固体, 1.65 g, 产率58.71%)。

LC-MS m/z (ESI)= 300.20 [M+1]

第七步:

7-(乙基-d5)-2-(甲磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**105f**)

7-(ethyl-d5)-2-(methylsulfonyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将7-(乙基-d5)-2-(甲磺基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **105e** (1.6 g, 5.34 mmol)溶解于二氯甲烷(8 mL)中, 常温搅拌下加入间氯过氧苯甲酸 (3.69 g, 2 1.38 mmol)反应1.5小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/乙酸乙酯(v/v)=1:1)得标题化合物7-(乙基-d5)-2-(甲磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105f** (白色固体, 1.4 g, 产率79.04%)。

LC-MS m/z (ESI)= 332.20 [M+1]

第八步:

4-((7-(乙基-d5)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物**105**)

4-((7-(ethyl-d5)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将7-(乙基-d5)-2-(甲磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105f** (300 mg, 0.91 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲酰胺中间体**2** (457 mg, 2.72 mmol)、叔丁醇钾 (305 mg, 2.72 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(10 mL)中, 常温搅拌反应1小时。TLC监测至反应结束, 将反应液中加入水和乙酸乙酯萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20:1)得标题化合物4-((7-(乙基-d5)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**105** (白色固体, 45 mg, 产率1 1.85%)。

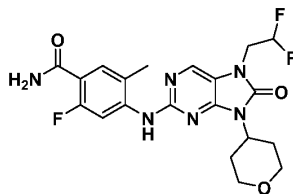
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 2H).

LC-MS m/z (ESI)= 420.20 [M+1]

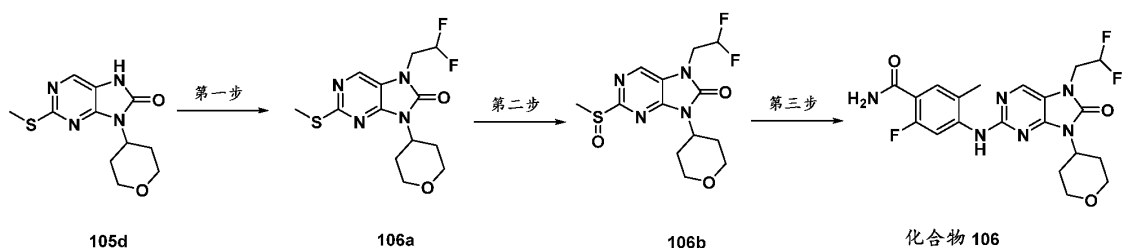
实施例106

4-((7-(2,2-二氟乙基)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**106**)

4-((7-(2,2-difluoroethyl)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



化合物 **106**



第一步:

7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**106a**)

7-(2,2-difluoroethyl)-2-(methylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-(甲基硫)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 **105d** (1 g, 2.53 mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (5 mL), 常温搅拌下加入烯丙基碘(397 μ L, 4.51 mmol)、碳酸钾(1.56 g, 11.26 mmol)反应1小时后升温至65℃搅拌反应2.5 h。TLC监测至反应结束, 随后向反应液中加入水, 有固体析出, 过滤, 用水和石油醚洗涤, 浓缩旋干得到标题化合物7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**106a** (白色固体, 800 mg, 产率64.49%)。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 1H), 6.52 - 6.22 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.45 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 331.10 [M+1]

第二步:

7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**106b**)

7-(2,2-difluoroethyl)-2-(methylsulfinyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**106a** (800 mg, 2.42 mmol)溶解于二氯甲烷(6 mL)中, 常温搅拌下加入间氯过氧苯甲酸 (543 mg, 3.15 mmol)反应3小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠和二氯甲烷萃取, 浓缩有机层得到标题化合物7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**106b** (白色固体, 740 mg, 产率88.23%)。

LC-MS m/z (ESI)= 347.10 [M+1]

第三步:

4-((7-(2,2-二氟乙基)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺

4-((7-(2,2-difluoroethyl)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将7-(2,2-二氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**106b** (200 mg, 0.58 mmol)、4-氨基-3-甲基苯甲酰胺中间体2 (388 mg, 2.31 mmol)、碳酸铯(564 mg, 1.73 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5 mL)中, 升至80℃反应3小时。TLC监测至反应结束, 向反应液中加入水和二氯甲烷萃取, 浓缩有机层经硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30:1) 并经重结晶后得标题化合物4-((7-(2,2-二氟乙基)-8-氧代-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**108** (白色固体, 65 mg, 产率24.99%)。

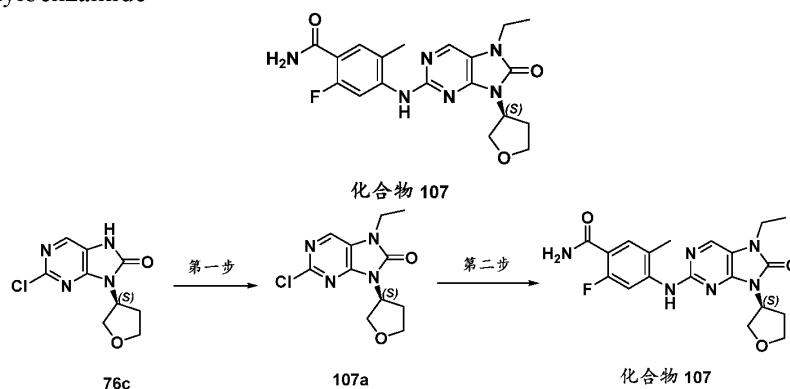
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.54-6.22 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI)= 451.20 [M+1]

实施例107

(S)-4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物107)

(S)-4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

(S)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(107a)

(S)-2-chloro-7-ethyl-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(S)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮76c (2 g, 8.31 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(20 mL)中, 在0℃下加入碳酸铯(2.71 g, 8.31 mmol)和碘乙烷(1.56 g, 9.97 mmol)搅拌反应1小时。TLC监测至反应结束, 随后将反应液到入60 mL水中, 析出大量固体, 过滤干燥得到标题化合物(S)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮107a (白色固体, 1.1 g, 产率49.26%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.91-3.84 (m, 4H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 269.10 [M+1]

第二步:

(S)-4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物107)

(S)-4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将(S)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮107a (500 mg, 1.86 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (1.25 g, 7.44 mmol)、碳酸铯(2.43 g, 7.44 mmol)和甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(253 mg, 0.28 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护换气, 在110℃搅拌4小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)并制备得到标题化合物(S)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物107 (白色固体, 120 mg,

产率16.11%)。

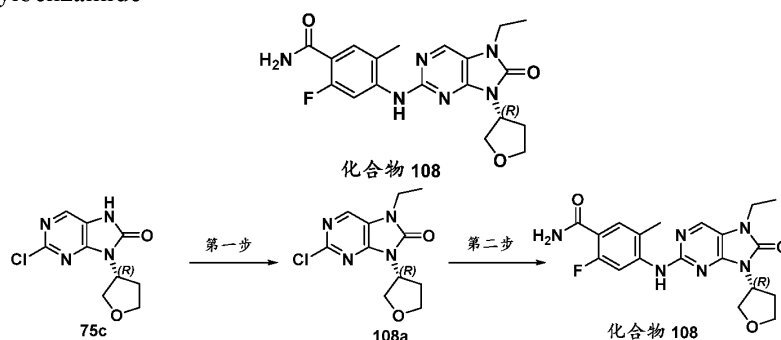
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.09 (q, 1H), 3.96 (t, 3H), 3.92-3.82 (m, 4H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.24 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 401.20 [M+1]

实施例108

(*R*)-4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物108)

(*R*)-4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



第一步:

(*R*)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(108a)

(*R*)-2-chloro-7-ethyl-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将(*R*)-2-氯-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮75c (1.4 g, 5.82 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(20 mL)中, 在0℃下加入碳酸铯(1.90 g, 5.82 mmol)和碘乙烷(998 mg, 6.40 mmol)搅拌反应1小时。TLC监测至反应结束, 随后将反应液倒入60 mL水中, 析出大量固体, 过滤干燥得到标题化合物(*R*)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 108a (白色固体, 1.08 g, 产率69.09%)。

LC-MS m/z (ESI)= 269.10 [M+1]

第二步:

(*R*)-4-((7-乙基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺(化合物108)

(*R*)-4-((7-ethyl-8-oxo-9-(tetrahydrofuran-3-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将(*R*)-2-氯-7-乙基-9-(四氢呋喃-3-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮108a (300 mg, 1.12 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (939 mg, 5.58 mmol)、碳酸铯(1.09 g, 3.35 mmol)和甲磺酸(2-二环己基磷-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II)(202 mg, 0.22 mmol)溶于1,4-二氧六环(10 mL)中, 氮气保护换气, 在110℃搅拌4 小时。TLC监测至反应结束, 浓缩反应液, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)并制备得到标题化合物(*R*)-2-氟-5-甲基-4-((7-甲基-8-氧代-9-(四氢呋喃-3-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物108 (白色固体, 100 mg, 产率22.37%)。

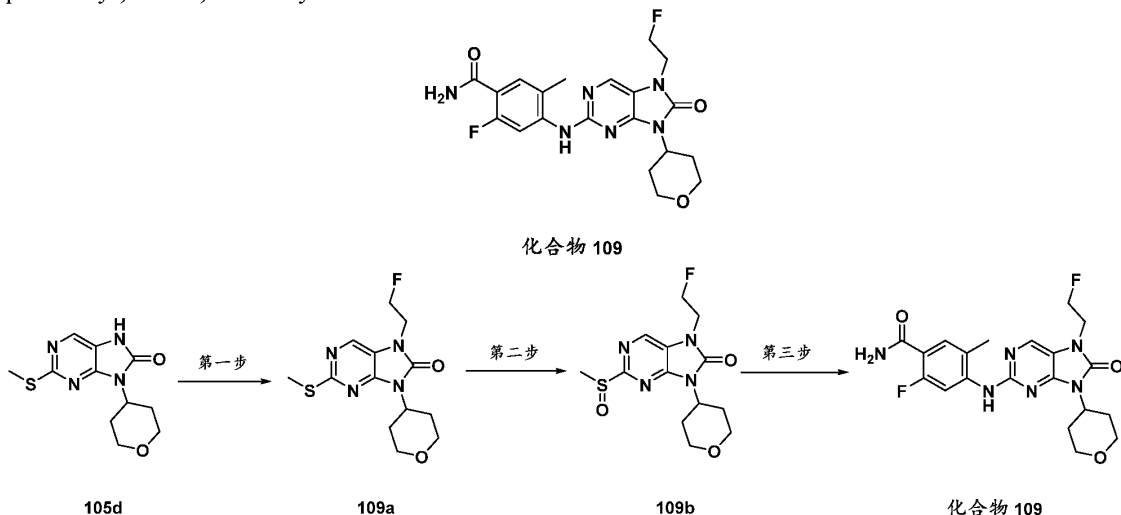
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.96 (t, 3H), 3.94-3.85 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (t, 3H)。

LC-MS m/z(ESI)= 401.20 [M+1]

实施例109

2-氟-4-((7-(氟甲基)-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺 (化合物109)

2-fluoro-4-((7-(fluoromethyl)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

**第一步:**

7-(2-氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**109a**)

7-(2-fluoroethyl)-2-(methylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105d** (1.0 g, 3.75 mmol)、1-氟-2-碘乙烷(0.71 g, 4.1 mmol)和碳酸钾(1.5 g, 11.2 mmol)加入干燥的反应瓶, 然后加入DMF(10 mL), 室温搅拌反应2.5小时。TLC监测反应完全, 向反应液加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 得到标题化合物7-(2-氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**109a** (白色固体, 1.0 g, 产率85.47%)。

LC-MS m/z (ESI) = 313.10 [M+1]

第二步:

7-(2-氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**109b**)

7-(2-fluoroethyl)-2-(methylsulfinyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将7-(2-氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**109a** (0.9 g, 2.88 mmol)加入干燥的反应瓶, 用DCM(10 mL)溶解, 室温下分三批加入间氯过氧苯甲酸(0.5 g, 3.17 mmol), 加完后继续反应3小时。TLC监测反应完全, 向反应液加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥浓缩得到标题化合物7-(2-氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**109b** (白色固体, 0.8 g, 产率85.11%)。

LC-MS m/z (ESI) = 329.10 [M+1]

第三步:

2-氟-4-((7-(氟甲基)-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲

基苯甲酰胺 (化合物109)

2-fluoro-4-((7-(fluoromethyl)-8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-5-methylbenzamide

将7-(2-氟乙基)-2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**109b** (200 mg, 0.61 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (410 mg, 2.44 mmol)和碳酸铯(590 mg, 1.83 mmol)加入干燥的反应管, 然后加入DMF(3 mL), 在80℃下反应2.5小时。向反应液加入水和二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 使用硅胶柱色谱分离纯化(DCM/MeOH(v/v) = 20:1), 得到标题化合物2-氟-4-((7-(氟甲基)-8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-5-甲基苯甲酰胺化合物**109** (白色固体, 21 mg, 产率7.98%)。

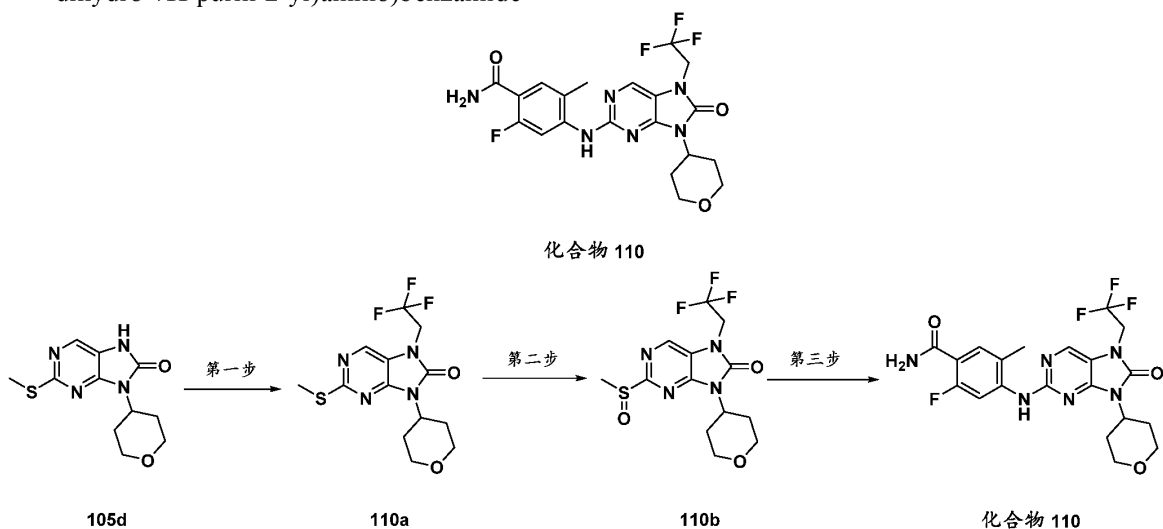
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.74 - 1.68 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 433.20 [M+1]

实施例110

2-氟-5-甲基-4-((8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺(化合物110)

2-fluoro-5-methyl-4-((8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide



第一步:

2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮(**110a**)

2-(methylthio)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**105d** (1.0 g, 3.75 mmol)、2-碘-1,1,1-三氟乙烷(444mg, 4.5 mmol)和碳酸铯(3.67 g, 11.26 mmol)加入干燥的反应瓶, 然后加入DMF(10 mL), 室温搅拌反应2.5小时。TLC监测反应完全, 向反应液加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 得到标题化合物7-(2-氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮**110a** (淡黄色固体, 1.18 g, 产率90.22%)。

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (s, 1H), 4.83 (q, 2H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 349.10 [M+1]

第二步:

2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 (110b)

2-(methylsulfinyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one

将7-(2-氟乙基)-2-(甲硫基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 110a (1.17 g, 3.36 mmol)加入干燥的反应瓶,用DCM(10 mL)溶解,室温下加入间氯过氧苯甲酸(754 mg, 4.37 mmol)搅拌反应1.5小时。TLC监测反应完全,向反应液加入饱和碳酸氢钠和二氯甲烷萃取,合并有机相,干燥浓缩得到标题化合物2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮 110b (白色固体, 1 g, 产率81.72%)。

LC-MS m/z (ESI) = 365.10 [M+1]

第三步:

2-氟-5-甲基-4-((8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物110)

2-fluoro-5-methyl-4-((8-oxo-9-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7-(2,2,2-trifluoroethyl)-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)benzamide

将2-(甲基亚磺酰基)-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮110b (200 mg, 0.55 mmol)、4-氨基-2-氟-5-甲基苯甲酰胺中间体2 (369 mg, 2.20 mmol)和碳酸铯(537 mg, 1.65 mmol)加入干燥的反应管,然后加入DMF(3 mL),在40℃下反应5小时。向反应液加入水和二氯甲烷萃取,合并有机相,干燥浓缩,使用硅胶柱色谱分离纯化(DCM/MeOH(v/v) = 20:1),得到标题化合物2-氟-5-甲基-4-((8-氧-9-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(2,2,2-三氟乙基)-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)苯甲酰胺化合物110 (白色固体, 45 mg, 产率17.5%)。

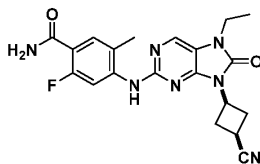
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.85-4.69 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 469.20 [M+1]

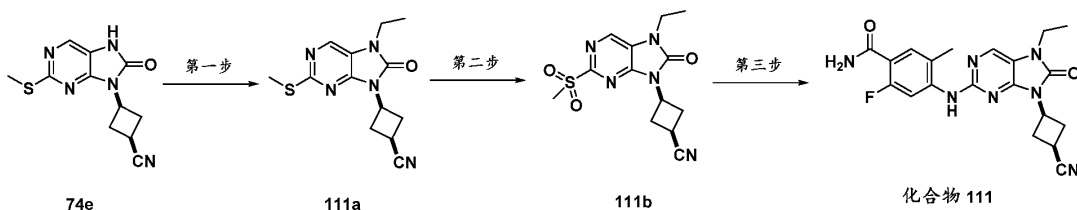
实施例111

4-((9-(顺-3-氰基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物111)

4-((9-(*cis*-3-cyanocyclobutyl)-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide



化合物 111



第一步:

顺-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 (**111a**)

cis-3-(7-ethyl-2-(methylthio)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将顺-3-(2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**74e** (500 mg, 19.1 mmol)溶解于二甲基甲酰胺(5 mL), 在0°C下加入碘乙烷(3.0 g, 19.1 mmol)和氢氧化钠(1.53 g, 38.2 mmol), 0°C搅拌0.5小时。TLC监测反应完成, 随后加入50 mL水, 有固体析出, 过滤旋干得到标题化合物顺-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 **111a** (白色固体, 487 mg, 产率87.9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 2H), 1.27 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI)= 290.10 [M+1]

第二步:

顺-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈(**111b**)

cis-3-(7-ethyl-2-(methylsulfonyl)-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)cyclobutane-1-carbonitrile

将顺-3-(7-乙基-2-(甲硫基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**111a** (487 mg, 1.66 mmol)溶解于甲醇中(10 mL), 再加入纯净水2 mL, 反应混合液加入过氧单磺酸钾(1.02 g, 1.66 mmol), 反应混合液加热至60°C反应2小时。TLC监测反应完成, 反应混合液减压旋除甲醇, 再加入5 mL纯水, 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取3次后, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压旋干溶剂得到顺-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈 **111b** (浅黄色固体, 397 mg, 产率74.3%)。

LC-MS m/z (ESI)= 322.10 [M+1]

第三步:

4-((9-(顺-3-氰基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺 (化合物**111**)

4-((9-(*cis*-3-cyanocyclobutyl)-7-ethyl-8-oxo-8,9-dihydro-7H-purin-2-yl)amino)-2-fluoro-5-methylbenzamide

将顺-3-(7-乙基-2-(甲基磺酰基)-8-氧代-7,8-二氢-9H-嘌呤-9-基)环丁烷-1-腈**111b**(200 mg, 0.62 mmol)、4-氨基-3-甲基-2-氟苯甲酰胺中间体**2** (538 mg, 3.20 mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺3 mL中, 氮气保护并换气, 再加入叔丁醇钾(143 mg, 1.28 mmol), 室温搅拌4小时。TLC监测反应完成, 将反应液倒入到30 mL纯水中, 大量黄色固体析出, 过滤后用硅胶柱色谱分离提纯(二氯甲烷/甲醇(v/v)=35/1)得到标题化合物4-((9-(顺-3-氰基环丁基)-7-乙基-8-氧代-8,9-二氢-7H-嘌呤-2-基)氨基)-2-氟-5-甲基苯甲酰胺化合物**111** (白色固体, 25 mg, 产率10.0%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)。

LC-MS $m/z(\text{ESI}) = 410.20 [\text{M}+1]$

生物学试验

1、DNA-PK 激酶抑制测试

通过 DNA-PK kinase assay kit (购买自 Promega 公司, 货号: V4107, 批号: 0000366495) 检测化合物对 DNA-PK 激酶的抑制活性。利用化学发光对结果进行定量, 具体实验方案如下:

i. 按照试剂盒说明书构建不同浓度 ADP-荧光标准曲线;

ii. 于 384 孔白色板中制备 5 μL 反应体系, 每孔中分别加入 1 μL 化合物 (分别设定浓度梯度 1 μM 、200nM、40nM、8nM、1.6nM、0.32nM、0.064nM、0.013nM)、20 units DNA-PK 激酶、0.2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 底物、10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ DNA、50 μM ATP、1% DMSO;

iii. 混匀, 离心 (1000rpm, 30s), 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60min;

iv. 加入 5 μL ADP - GloTM Reagent 终止反应, 混匀, 离心 (1000rpm, 30s), 室温孵育 40min;

v. 加入 10 μL Kinase Detection Reagent, 震荡混匀, 离心 (1000rpm, 30s), 室温孵育 30min;

vi. 利用酶标仪 (Thermo fisher, Varioskan LUX) 测定荧光值。利用 GraphPad Prism 8 进行 IC_{50} 的计算, 结果见表 1。

表 1 本申请化合物对于 DNA-PK 激酶的抑制活性

化合物编号	IC_{50} (nM)
1	10.10
2	0.08
3	18.58
4	8.30
5	0.78
6	0.78
7	5.47
8	11.70
9	0.47
11	25.03
15	5.28
17	28.66
18	2.10
21	53.00
22	1.36
24	0.56
25	3.44
26	7.60
27	4.36
29	3.90
30	66.60
31	31.00
36	17.95
37	11.88
38	0.47
39	5.70
40	39.2
41	13.42
42	2.05
43	9.80
44	1.10
45	13.53

46	0.99
47	3.69
48	1.96
50	12.72
51	34.09
53	0.32
54	8.07
55	14.76
56	14.33
57	3.98
59	12.12
60	29.74
62	4.17
63	50.47
64	3.34
67	2.96
68	0.01
69	1.25
70	4.14
71	2.17
72	0.05
73	1.34
75	5.69
76	1.96
77	4.67
78	0.038
79	1.86
80	11.15
81	47.12
82	24.5
83	0.43
84	0.24
85	1.10
86	0.44
88	2.85
89	3.83
90	10.82
91	2.44
92	0.02
93	0.75
94	7.20
95	0.60
96	3.89
97	0.68
98	4.01
99	2.13
100	2.20
101	9.60
105	5.54
106	6.75
107	10.11
109	5.54
103 (对照例)	100.40

结果表明，本申请的化合物对DNA-PK激酶具有良好的抑制效果。

2、肝微粒体代谢稳定性

1.1 试验材料

肝微粒体（购自瑞德肝脏疾病研究（上海）有限公司，货号：人肝微粒体（NJT）、NADPH（购自 Roche，货号：40939）、UDPGA、本发明化合物（测试物）。

1.2 实验步骤

（1）配制混合睾酮（0.5 μ M）和 7-羟基香豆素（0.5 μ M）工作溶液。

（2）配制混合 NADPH（1mM）和 UDPGA（1mM）溶液，并在使用前于水浴振荡器内 37℃预温。

（3）将肝微粒体解冻并用缓冲液稀释。

（4）在孵育板内每孔加入配制好的测试物（0.5 μ M）、肝微粒体溶液（0.5mg/mL）。

（5）试验分成 3 组并进行加样。试验组：测试物在辅酶 NADPH 和 UDPGA 存在的条件下与肝微粒体孵育 0min, 30min, 60min, 120min；阳性对照组：睾酮（0.5 μ M）和 7-羟基香豆素（0.5 μ M）在辅酶 NADPH 和 UDPGA 存在的条件下与微粒体孵育 0 和 120min；阴性对照组：测试物在无任何辅酶的条件下与微粒体孵育 0 和 120min。

（6）所有样本均在 37℃孵育，在每一个终止时间（0、15、30、45、60 min、120min）加入预冷的甲醇以终止反应并记录时间。

（7）所有样本混匀后 4000rpm 离心 10min 后取上清液，用 LC-MS/MS 检测样品中的测试物母体剩余量。数据分析：

$T_{1/2}=0.693/k$, $Cl_{int} = (0.693/ T_{1/2}) \times (1/(\text{microsomal protein}) \times \text{Scaling Factors})$, 注： k 为化合物剩余量的对数与时间作图的斜率。结果如表 2 所示。

表 2 本申请的化合物人肝微粒体稳定性

化合物	$T_{1/2}(\text{min})$
化合物 2	>120
化合物 5	>120
化合物 8	>120
化合物 9	>120
化合物 18	>120
化合物 24	>120
化合物 25	>120
化合物 26	>120
化合物 27	>120
化合物 29	>120
化合物 38	>120
化合物 39	>120
化合物 42	>120
化合物 44	>120
化合物 48	>120

化合物 53	>120
化合物 54	>120
化合物 57	>120
化合物 69	>120
化合物 72	>120
化合物 73	>120
化合物 75	>120
化合物 76	>120
化合物 77	>120
化合物 79	>120
化合物 80	>120
化合物 81	>120
化合物 82	>120
化合物 83	>120
化合物 85	>120
化合物 92-1	>120
化合物 92-2	>120
化合物 93	>120

结果表明，本申请的化合物具有良好的人肝微粒体稳定性。

3、药代动力学测定

3.1 试验材料

ICR 小鼠（购自北京维通利华实验动物技术有限公司）

3.2 实验步骤

（1）准备健康雄性 ICR 小鼠（18-22g），每个化合物用 18 只，分成 2 组（iv 和 po 组），每组 9 只，每个时间点选取 3 只进行采血。

（2）禁食过夜（自由饮水）后，以 5%DMSO、95%的 30% HP- β -CD（v: v）为溶剂对本发明化合物进行溶解（或形成混悬液）。分别经尾静脉（iv, 1mg/kg）、灌胃（po, 10mg/kg）给药。

（3）iv 组分别于给药后 5min、15 min、0.5h、1h、2h、4h、8h、12h、24h 由颌下静脉采血 0.1 mL，由 EDTA-K2 抗凝，4°C 离心 5min 分离血浆，于 -20°C 保存待测。

（4）po 组分别于给药前及给药后 15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、12h、24h 由颌下静脉采血 0.1 mL，处理方法同静脉组。

（5）采用 LC/MS/MS 法测定血浆的本发明化合物的浓度。

（6）使用 AB 公司的 Analyst 1.6 进行结果计算和拟合，结果如表 3 所示。

表 3 本申请的化合物药代动力学结果

化合物	给药途径	AUC (h*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (h)	F%
化合物 2	iv	265	-	0.87	38.2
	po	1044	449	1.84	
化合物 5	iv	234	-	0.333	99.4
	po	2266	835	3.21	
化合物 6	iv	82.4	-	0.299	179
	po	1482	1220	0.964	
化合物 9	iv	323	-	0.41	51.4
	po	1659	1487	1.34	
化合物 18	iv	171	-	0.771	78.4
	po	1362	312	3.06	
化合物 24	iv	466	-	0.95	135
	po	6276	2500	3.73	
化合物 26	iv	639	-	1.52	110
	po	7104	2733	2.99	
化合物 27	iv	679	-	1.48	213
	po	14582	5450	2.17	
化合物 29	iv	609	-	0.46	42.1
	po	2562	1820	1.22	
化合物 38	iv	269	-	0.341	47.7
	po	1308	2203	1.02	
化合物 41	iv	357	-	0.55	42.3
	po	1505	2713	4.88	
化合物 42	iv	230	-	1.41	70
	po	1499	858	1.73	
化合物 54	iv	840	-	5.22	63.9
	po	5369	2057	3.21	
化合物 62	iv	1191	-	1.69	44.8
	po	4717	1853	3.01	
化合物 72	iv	1698	-	2.92	166
	po	28250	4680	2.58	
化合物 73	iv	239	-	1.24	56
	po	1274	484	2.50	
化合物 75	iv	109	-	0.31	69.2
	po	756	984	2.10	
化合物 76	iv	120	-	0.30	104
	po	1365	1571	0.93	
化合物 77	iv	545	-	1.55	108
	po	5971	1747	3.24	
化合物 78	iv	216	-	1.17	65.2
	po	1204	446	3.5	
化合物 79	iv	482	-	0.63	100
	po	4443	2487	2.15	
化合物 80	iv	6299	-	3.12	33.6
	po	21207	3570	2.16	

结果表明, 本申请的化合物具有良好的药代动力学特性。

4、TTK 激酶活性测定

4.1 试验材料

TTK 激酶（购自 Invitrogen，货号 PV3792）；

4.2 实验步骤

（1）准备 1×buffer：用 ddH₂O 将 5×buffer 稀释为 1×buffer，并加入 0.05mM DTT。

（2）本发明化合物：初始浓度 1000nM，1：3 稀释，10 个梯度。

（3）使用 Echo 550 移液工作站将稀释后的本发明化合物加入 384 孔板（购自 Greiner，货号 784075）；1000g 离心 1min。

（3）利用 1×buffer 配置 2×TTK 酶液，随后每孔加入 2.5μL 2×酶液；1000g 离心 30s；室温放置 10min。

（4）利用 1×buffer 配置 2×MBP 底物/ATP 混合物，随后每孔加入 2.5μL 2×MBP 底物/ATP 混合物；1000g 离心 30s；室温放置 1h。

（5）每孔加入 5μL ADP-Glo，室温放置 40min。

（6）每孔加入 10μL 检测试剂，室温放置 40min。

（7）Envision 2104 酶标仪进行结果读取，并利用 GraphPad Prism 8 进行曲线拟合和 IC₅₀ 计算，结果如表 4 所示。

表 4 本申请的化合物 TTK 激酶抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 2	275.2
化合物 5	1722
化合物 9	10000
化合物 18	386.6
化合物 24	4219
化合物 27	427.9

结果表明，本申请的化合物对 TTK 激酶无显著抑制效果，对 DNA-PK 激酶具有高度选择性。

本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。